

Aus der I. Klinik für Kinder und Jugendliche am Klinikum Augsburg  
und  
aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

**Diffuse Gliome WHO Grad II des Kindes- und Jugendalters -  
Krankheitsverlauf, Therapie, Outcome und prognostische Bedeutung der  
molekulargenetischen Differenzierung: Ergebnisse der SIOP-LGG 2004-Studie**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Fabian Falkenstein  
aus München

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Michael Albert
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Jutta Engel
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Dr. med. Astrid K. Gnekow, I. Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum Augsburg
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	21.04.2020

Meiner Familie

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Falkenstein, F, Gessi, M, Kandels, D, et al. Prognostic impact of distinct genetic entities in pediatric diffuse glioma WHO-grade II—Report from the German/Swiss SIOP-LGG 2004 cohort. *Int. J. Cancer*. 2020; 1– 17. <https://doi.org/10.1002/ijc.32995>

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>6</b>
<b>2. Fragestellung</b>	<b>9</b>
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>10</b>
3.1 <i>Studienprotokoll SIOP-LGG 2004</i>	10
3.1.1    Behandlungsalgorithmus	11
3.1.2    Bildgebende Diagnostik	12
3.1.3    Tumorresektion	13
3.1.4    Chemotherapie	13
3.1.5    Radiotherapie	14
3.1.6    Therapieansprechen	15
3.2 <i>Pathologische und molekularbiologische Untersuchungen</i>	16
3.3 <i>Statistische Methodik</i>	19
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>20</b>
4.1 <i>Gesamtkohorte DG2</i>	20
4.1.1    Charakteristika der Kohorte	20
4.1.2    Krankheitsverlauf anhand der Strategiegruppen	27
4.1.3    Überlebensanalyse und Therapieansprechen	45
4.2 <i>Molekulare Gruppe</i>	51
4.2.1    Molekulargenetische Analyse	52
4.2.2    Charakteristika der Kohorte	53
4.2.3    Krankheitsverlauf anhand der molekularen Marker	62
4.2.4    Überlebensanalyse	70
<b>5. Diskussion</b>	<b>73</b>
5.1 <i>Gesamtkohorte DG2</i>	73
5.1.1    Histologie	73
5.1.2    Alter bei Diagnose	74
5.1.3    Symptomatik bei Diagnose	76
5.1.4    Lokalisation und Disseminierung	76
5.1.5    MRT-Eigenschaften bei Diagnose und im Verlauf	77
5.1.6    Resektionsausmaß	79
5.1.7    NF1 Status	79
5.1.8    Krankheitsverlauf	80
5.2 <i>Molekulare Gruppe</i>	85
5.2.1    Histon-H3.3-K27M	86
5.2.2    IDH1	86
5.2.3    BRAFV600E	88

5.2.4	KIAA1549:BRAF-Fusion	89
5.3	<i>TP53 und KI67/MIB-Labeling-Index</i>	89
5.4	<i>Sekundäre Malignisierung</i>	90
5.5	<i>Zielgerichtete Therapie (»targeted therapy«)</i>	92
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>93</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>95</b>
<b>8.</b>	<b>Anhang</b>	<b>114</b>
8.1	<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	114
8.2	<i>Untersuchte seltene Fusionen</i>	117
8.3	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	118
8.4	<i>Tabellenverzeichnis</i>	120
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>121</b>
<b>10.</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>122</b>

## 1. Einleitung

Niedriggradige Gliome (Low Grade Glioma, LGG) stellen fast 50% der Tumoren des ZNS bei Kindern und Jugendlichen (1). Bei den LGG handelt es sich um eine heterogene Gruppe von langsam wachsenden Tumoren, die zytologische und histologische Ähnlichkeit mit glioneuralem Hirngewebe haben (2). In den meisten Fällen haben Kinder und Jugendliche mit LGG eine gute Prognose im Hinblick auf die Überlebenszeit. Die Teilhabe am gesellschaftlichen Leben kann jedoch durch die Tumorerkrankung deutlich beeinträchtigt werden. Auch wenn es sich nicht um hochgradig maligne Gliome handelt, kann der Krankheitsverlauf zudem lebensverkürzend und lebensbedrohlich sein (3–5).

Die diagnosegebenden Kriterien und die Einteilung von LGG folgen der jeweils aktuellen WHO-Klassifikation (6–10). Nach den pilozytischen Astrozytomen WHO Grad I (PA, Häufigkeit 70-80 %) sind die diffusen Astrozytome WHO Grad II (DA, 6-10%) die zweithäufigste histologische Diagnose bei Kindern und Jugendlichen mit LGG (11–13). Mit den seltener vorkommenden Oligodendrogliomen WHO Grad II (ODG, ca. 1 %) und Oligoastrozytomen WHO Grad II (OA, ca. 0,5 %) werden die DA aufgrund des morphologisch ähnlichen Wachstumsmusters, mit Ausbildung einer infiltrativen Randzone, als diffuse Gliome WHO Grad II (DG2) zusammengefasst (9). DG2 zeigen eine zweigipflige Altersverteilung mit einem Erkrankungsgipfel im Kindesalter (6-12 Jahre) und im jungen Erwachsenenalter (26-46 Jahre) (14). Sowohl eine primäre, als auch eine sekundäre Disseminierung im ZNS ist in seltenen Fällen möglich (12,15). Die Infiltrationszone am Tumorrand der DG2 erschwert für den Neurochirurgen und Pathologen sowohl makroskopisch, als auch mikroskopisch die Abgrenzung zum gesunden Gewebe. Auch in der Bildgebung kann durch das diffuse Wachstumsverhalten nicht immer eine sichere Abgrenzung zu umliegenden gesunden Hirnstrukturen erfolgen (16). DG2 sind überwiegend in den zerebralen Hemisphären lokalisiert. Sie entstehen auch in zentraleren und damit schwerer operativ zugänglichen Hirnstrukturen, wie der supratentoriellen Mittellinie (SML), insbesondere im Bereich des Thalamus oder Tectums (11,13,17,18). Aufgrund der häufigen Lokalisation in den zerebralen Hemisphären sind Krampfanfälle bei DG2 das führende Symptom bei Diagnose (19,20). Seit den 1990er-Jahren wurden bei Kindern mit LGG Therapiestrategien entwickelt, in denen neben der meist initialen chirurgischen Vorgehensweise auch die Effektivität von nicht-chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten (Radio- und Chemotherapie) geprüft wurden.

In den etablierten Therapiestrategien für pädiatrische LGG (pLGG) werden die Patienten unabhängig von der Tumorentität gleich behandelt, wobei die PA in sämtlichen Studien die größte Gruppe stellen (12,13,21–28). Aufgrund der geringen Fallzahlen konnten bisher keine separaten Empfehlungen für Management und Therapie der DG2 entwickelt werden. In den bestehenden Protokollen hatten z.B. die DA sowohl eine vergleichbare, wie auch eine schlechtere Prognose als die PA (5,11,12,29,30).

DG2 von Kindern und Jugendlichen teilen die histopathologischen Eigenschaften mit denen von Erwachsenen. Sie unterscheiden sich aber in ihrer geringeren Häufigkeit, in ihrem biologischen Verhalten und der Prognose (18,19). So wurde bei DA im Kindes- und Jugendalter eine maligne Transformation zu einem HGG (MT) nur in seltenen Fällen beschrieben (4,6% innerhalb von 5,1 Jahren) und das 5- bzw. 10-Jahres-Gesamtüberleben liegt bei 87% bzw. 76,5% (31,11,12,5). Das 5-Jahres OS (Gesamtüberleben, Overall Survival) liegt für pädiatrische ODG bei 85-93% (32,33). Ab einem Alter von 20 Jahren stellen DG2 15% aller Gliome, sie neigen innerhalb von 2,1–10,1 Jahren zur MT in 17-73% und haben ein 5-Jahres OS im Bereich von 58-72% (34–39).

Die aktuelle WHO Klassifikation für Hirntumoren hat in ihre Systematik, neben den histopathologischen Charakteristika (Phänotyp), auch die im letzten Jahrzehnt etablierten molekulargenetischen Marker (Genotyp) aufgenommen (40,10,41). Die IDH1-Mutation (Mutation in Position R132H des *IDH*-Gens) stellt bei DG2 des Erwachsenenalters die häufigste genetische Veränderung dar und ist zusammen mit einem ATRX-Verlust (Mutation der ATP-abhängigen Helikase) charakteristisch für ein DA. Das Vorhandensein einer IDH1-Mutation zusammen mit einer 1p/19q-Kodeletion ohne ATRX-Verlust, bei passenden histopathologischen Eigenschaften definiert, molekulargenetisch ein ODG (siehe Abb. 1). OA werden in der aktuellen WHO-Klassifikation zwar weiterhin aufgeführt, meistens handelt es sich jedoch molekulargenetisch um entweder DA oder ODG, nur selten um tatsächliche Mischgliome (10).

Pädiatrische DG2 unterscheiden sich von denen Erwachsener anhand der Verteilung und Häufigkeit von molekulargenetischen Veränderungen (42,43). In Kohorten von pädiatrischen DG2 konnten zum Teil bei DA keine IDH1-Mutation oder ein ATRX-Verlust festgestellt werden, auch kommen ODG im Kindes- und Jugendalter ohne 1p/19q-Kodeletion vor (42,44,45).

Bei Gliomen des Erwachsenenalters konnte die Zuordnung zu prognostischen Gruppen durch die kombinierte Analyse von Phäno- und Genotyp verbessert werden, womit es

möglich wird, die Therapiestratifizierung näher an die Tumorbilogie anzupassen (43,46,47).

Für pLGG sind bisher zahlreiche Untersuchungen der molekulargenetischen Veränderungen erfolgt, jedoch waren diese Patientenkohorten weder mit einem übergreifenden Konzept behandelt, noch beobachtet worden (18,48–50).

In dieser Arbeit wird eine prospektiv registrierte Kohorte von DG2 bei Kindern und Jugendlichen unter Einbeziehung der ergänzend erhobenen molekular-histologischen Merkmale in Bezug auf klinischen Verlauf, Therapieansprechen und Prognose untersucht, die innerhalb der SIOP-LGG 2004 Studie der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) nachverfolgt wurden.

Bei Erwachsenen konnte die bildgebende Darstellung von LGG mit molekularen Charakteristika wie der IDH1-Mutation korreliert werden (51). Für DG2 bei Kindern und Jugendlichen wurden in mehreren Arbeiten bereits hinweisende Merkmale in der MRT-Bildgebung für ODG untersucht (52–54). Vergleichbare Beschreibungen oder Analysen einer größeren DG2-Kohorte sind nicht durchgeführt worden. Diese Arbeit analysiert ebenfalls die erfassten MRT-Charakteristika der DG2.

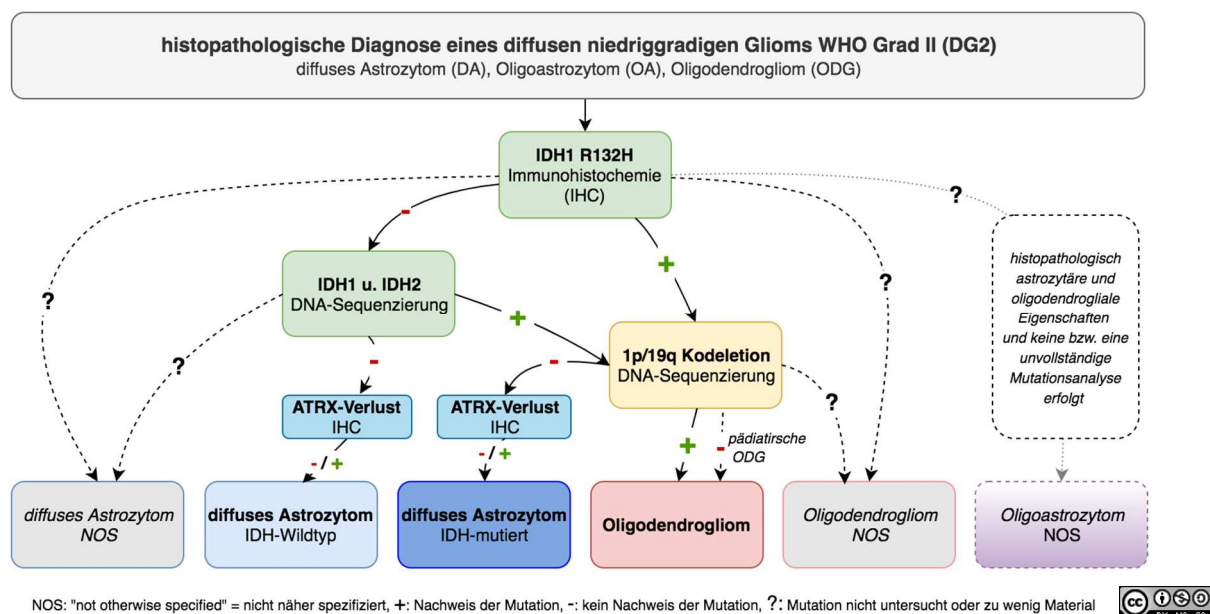


Abbildung 1 –Molekulardiagnostik bei diffusen Gliomen - Neue WHO Klassifikation von 2016 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Modifiziert nach einer Abbildung von Prof. Dr. Frank Gaillard, <https://radiopaedia.org/articles/isocitrate-dehydrogenase?lang=us>



## 2. Fragestellung

Folgende Fragestellungen soll diese Arbeit beantworten:

- A.** Welche molekulargenetischen Merkmale finden sich in der prospektiv registrierten Kohorte der DG2 aus der SIOP-LGG 2004 Studie?  
Gibt es Unterschiede im Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) und ereignisfreien Überleben (Event Free Survival, EFS) bei Vorhandensein einer der charakteristischen, molekulargenetischen Veränderung bei diffusen Gliomen WHO Grad II von Kindern und Jugendlichen? Welche Konsequenzen lassen sich daraus ableiten?
- B.** Wie verhält sich das OS der Gesamtgruppe der DG2 im Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen Fällen (Kinder- und Erwachsenenkohorten)?
- C.** Gibt es Unterschiede des EFS im Hinblick auf das Geschlecht, das Alter bei Diagnose, des primären Resektionsausmaßes, der Tumorlokalisation, des maximalen Durchmessers bei Diagnose und des Kontrastmittelverhaltens im MRT bei Diagnose für die Gesamtgruppe der DG2?
- D.** Wie ist das Therapieansprechen von DG2 bzw. wie ist das progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS) von DG2 nach erster Chemotherapie bzw. Radiotherapie?
- E.** Unterscheiden sich die DG2 des Kindes- und Jugendalters in ihren bildgebenden Charakteristika von denen Erwachsener und gibt es charakteristische MRT-Eigenschaften für die verschiedenen molekulargenetischen Gruppen (Kontrastmittelverhalten, Abgrenzbarkeit, Zysten, Ödem, maximaler Durchmesser)?
- F.** Wie lässt sich der natürliche Verlauf von Kindern und Jugendlichen mit DG2 charakterisieren, die im Beobachtungszeitraum keine Chemo- oder Radiotherapie erhalten haben?

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Studienprotokoll SIOP-LGG 2004

Die Daten für diese Subgruppenanalyse wurden im Rahmen der SIOP-LGG 2004 Studie erhoben (EudraCT Nummer: 2005-005377-29; ClinicalTrials.gov Nummer: NCT00276640), an der 118 pädiatrisch-onkologische Zentren aus 11 nationalen pädiatrisch-onkologischen Fachgesellschaften teilnahmen.

Mit der kooperativen, multizentrischen, prospektiven und in Deutschland populationsbasierten Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche mit LGG wurde ein einheitliches, mehrarmiges und unverblindetes Behandlungskonzept angeboten, unabhängig von der Tumorlokalisation, -ausdehnung und histologischer Differenzierung. Die Beurteilung und Genehmigung der Studie erfolgte federführend durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU). Die Deklaration von Helsinki in der revidierten Version (Edinburgh, Schottland, 2000) und die Good-Clinical-Practice-Richtlinien (GCP) der Europäischen Union vom 17.01.1997 lagen zu Grunde. In dieser Arbeit werden die Daten der Patienten mit einem DG2 aus Deutschland und der Schweiz ausgewertet. Die Aufnahme von Studienteilnehmern erfolgte vom 01.04.2004 bis 31.03.2012. Nachbeobachtungsdaten wurden bis einschließlich 24.05.2018 berücksichtigt.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der SIOP-LGG 2004 Studie sind in Tab. 1 dargestellt. Durch das Amendment vom 27.04.2007 wurde die Altersgrenze zur Aufnahme von 15,99 Jahren auf 17,99 Jahren angehoben.

**Tabelle 1 – Ein- und Ausschlusskriterien SIOP-LGG 2004**

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Alter von 0 bis zum 16. bzw. 18. Lebensjahr</li><li>➤ Histologische oder radiomorphologische LGG-Diagnose</li><li>➤ Tumorlokalisation primär intrakraniell bzw. spinal</li><li>➤ LGG mit Disseminierung</li><li>➤ fehlende Vorbehandlung mit Chemotherapie oder Radiotherapie</li><li>➤ Vorliegen der vollständigen Einwilligungserklärung des Patienten oder dessen Sorgeberechtigten nach erfolgter ausführlicher Aufklärung</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ diffus intrinsisches Pongliom (DIPG), auch nach histologischer Diagnose eines LGG (Ausnahme Pongliome bei NF1 Patienten)</li><li>➤ Vorbehandlung mit Chemo- oder Radiotherapie (Steroide wurden nicht als Chemotherapie gewertet)</li><li>➤ vorbestehende Erkrankungen oder Einschränkungen, die eine Behandlung nach dem Studienprotokoll unmöglich bzw. ethisch nicht vertretbar sind</li><li>➤ Bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit</li></ul>

In die Kohorte dieser Arbeit wurden Patienten mit referenzpathologisch bestätigter Diagnose eines DG2 aufgenommen. Das bedeutet, dass bei allen in diese Analyse eingeschlossenen Kindern und Jugendlichen mindestens eine Biopsie erfolgt war.

### 3.1.1 Behandlungsalgorithmus

Der Behandlungsalgorithmus des SIOP-LGG 2004 Protokolls galt für Kinder und Jugendliche unabhängig von Tumorsitz und histologischem Subtyp der WHO Grad I und II LGG. Nach kompletter Resektion erfolgte eine Beobachtung unter regelmäßiger radiologischer Nachsorge. Auch nach unvollständiger Resektion, Biopsie oder einer LGG Diagnose auf der Basis radiologischer Kriterien erfolgten regelmäßige klinische und bildgebende Kontrollen solange keine schwerwiegenden neurologischen Symptome oder eine radiologische Tumorprogression vorlagen. Bei einem Rezidiv oder einer Progression des Glioms sollte zunächst geprüft werden, ob eine erneute oder erste Resektion möglich ist. Eine Indikation zur nicht-chirurgischen Therapie (Chemo- oder Radiotherapie) bestand bei radiologischer Tumorprogression eines nicht-resezierbaren Glioms oder schweren klinischen Symptomen (13). In Tab. 2 werden die Indikationen für den Beginn einer nicht-chirurgischen Therapie aufgeführt. Das alleinige Vorhandensein eines Tumors oder Resttumors nach Operation stellte keine Therapieindikation dar. Die randomisierte Studienfrage war im Chemotherapiearm verankert und untersuchte für Kinder ohne NF1, ob sich das Tumoransprechen zu Woche 24 und das PFS nach einer Induktion mit zwei (Standardinduktion: Vincristin/Carboplatin) oder drei (Intensivierte Induktion: Vincristin/Carboplatin/Etoposid) Medikamenten unterscheiden. Bei Tumorprogression (PD) nach, oder unter, Erstlinientherapie wurden individuelle Folgetherapien angeboten.

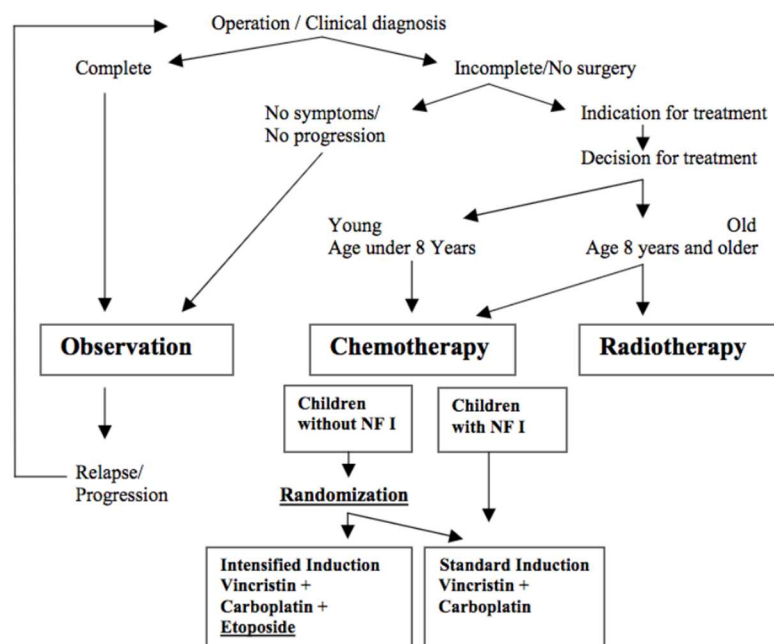


Abbildung 2 - Behandlungsalgorithmus SIOP-LGG 2004 (Gnekow et al. 2017(13))

**Tabelle 2 - Therapieindikationen SIOP-LGG 2004**

Kriterium	Indikationen für den Beginn einer Therapie
<b>klinisch</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ schwere Sehestörungen (threat to vision) oder Sehverschlechterung im Verlauf</li> <li>➤ Dienzephales Syndrom</li> <li>➤ schwere neurologische Symptome bei Diagnose <ul style="list-style-type: none"> <li>○ symptomatische Metastasen</li> </ul> </li> <li>➤ Auftreten neuer neurologischer Symptome</li> <li>➤ Zunahme vorbestehender neurologischer Symptome</li> </ul>
<b>radiologisch</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Tumorprogression (&gt;25%)</li> <li>➤ Einbeziehung zuvor unbeteiligter Hirnareale</li> <li>➤ nicht resezierbares Rezidiv nach kompletter Resektion</li> <li>➤ neu aufgetretene Tumordisseminierung</li> </ul>

### 3.1.2 Bildgebende Diagnostik

Als qualitätssichernde Maßnahme wurden neuroradiologische Referenzuntersuchungen für alle Studienpatienten etabliert, insbesondere zur einheitlichen Bewertung von Operationsausmaß und Therapieansprechen. Die referenzradiologischen Untersuchungen erfolgten am Neuroradiologischen Referenzzentrum der pädiatrischen Hirntumor-(HIT-) Studien (Frau Prof. Dr. Monika Warmuth-Metz, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinikum Würzburg).

Standards der bildgebenden Diagnostik und Verlaufsbeurteilung wurden im Protokoll spezifiziert. Die wiederholt im Verlauf durchgeführte Bildgebung sollte in möglichst identischer Weise erfolgen. Zur bestmöglichen Einschätzung des Operationsausmaßes, sollte eine sog. früh postoperative MRT-Untersuchung (FPO-MRT) innerhalb von 48h bis maximal 72h erfolgen. Für die Nachsorgeperiode wurden MRT-Untersuchungen in zunehmenden Intervallen bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren empfohlen.

Die Definition der radiologischen Staging-Untersuchungen und der radiologischen Kriterien des Therapieansprechens werden in Abschnitt 3.1.6 (Abb. 3 und Tab. 6) wiedergegeben.

Aus den vorhandenen MRT-Befunden wurde der größte Tumordurchmesser bei Diagnose bestimmt (aus den drei Standardachsen) und das Vorhandensein eines Ödems und Zysten, sowie das Kontrastmittelverhalten (Intensität und Homogenität) dokumentiert. Für die Berechnung der Tumorgöße wurde der solide Anteil herangezogen. Die Größe von Zysten bzw. zystischen Anteilen wurde nicht berücksichtigt. In der Literatur wurde für eine populationsbasierte ODG-Kohorte des Kindes- und Jungendalters ein Cut-off der Tumorgöße bei Diagnose von  $\leq$  bzw.  $> 3$  cm gewählt mit dem eine Aussage für die Prognose möglich war (55). Diese Größeneinteilung wurde in der vorliegenden Arbeit übernommen.

### 3.1.3 Tumorresektion

Das Resektionsausmaß sollte, nach vorheriger interdisziplinärer Diskussion, stets so gewählt werden, dass unter Berücksichtigung des Tumorausmaßes, der Infiltration und der anatomischen Gegebenheiten ein größtmöglicher Erhalt der neurologischen Funktionen gewährleistet bleibt. Die definitive Festlegung des Operationsausmaßes (Tabelle 5) erfolgte durch die Einschätzung des Neuro-Chirurgen in Zusammenschau mit dem Ergebnis des früh-postoperativen MRT (FPO-MRT), wobei der referenzradiologischen Einschätzung des Operationsausmaßes das Primat zukam (56).

### 3.1.4 Chemotherapie

Das Chemotherapieregime der SIOP-LGG-2004-Studie bestand aus einer 24-wöchigen Induktions- und 60-wöchigen Konsolidierungsphase. In der Induktionsphase waren wöchentliche Chemotherapiegaben von Woche 1 bis 10 und anschließender monatlicher Therapie (ab Woche 13) über 3 Monate vorgesehen. In der Konsolidierungsphase wurden die 10 Therapieblöcke in 6-wöchigen Intervallen appliziert. Für Patienten ohne NF1 wurde bei entsprechendem Einverständnis die Induktionstherapie randomisiert (13) (s. 2.2, Tabelle 10, 11). Die Therapieschemata mit den verwendeten Zytostatika, der Dosierung, der Applikationsart und -dauer, werden in Tab. 3 und 4 dargestellt.

**Tabelle 3 - Therapieschema Induktionstherapie mit Prüfarm SIOP-LGG 2004**

Standardinduktion (Kontrollarm)														
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		13	17	21	24 MRT
V	V	V	V	V	V	V	V	V	V		V	V	V	
C			C			C			C		C	C	C	
intensivierte Induktion (Prüfarm)														
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		13	17	21	24 MRT
V	V	V	V	V	V	V	V	V	V		V	V	V	
C			C			C			C		C	C	C	
E			E			E			E		E	E	E	
V	Vincristin									1,5 mg/m <sup>2</sup> Kurzinfusion Tag 1 (max. 2 mg)				
C	Carboplatin									550 mg/m <sup>2</sup> 1h i.v. Tag 1				
E	Etoposid (VP16)									100 mg/m <sup>2</sup> Tage 1-3				

**Tabelle 4 - Therapieschema Konsolidierungstherapie SIOP-LGG 2004**

Konsolidierungstherapie													
25			31			37			43			49	54 Woche
55			61			67			73			79	85 Woche
													MRT
V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	
C			C			C			C			C	

V	Vincristin	1,5 mg/m <sup>2</sup> Kurzinfusion Tag 1, 8 und 15 (max. 2 mg)
C	Carboplatin	550 mg/m <sup>2</sup> 1h i.v. Tag 1

Bei Auftreten einer schweren Hypersensitivitätsreaktion ( $\geq 3$  CTCAE v3.0) unter Carboplatin wurde als Alternative die abwechselnde Gabe von Cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 3h Tag 1 und 2 und Cyclophosphamid 1500 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 1h Tag 1 eines 6-Wochen-Zyklus empfohlen. Diese Therapieoption bestand auch bei früher Progression (sog. alternative Konsolidierung). Die Ergebnisse der Fragestellungen der SIOP-LGG 2004 Studie wurden bereits berichtet (13).

### 3.1.5 Radiotherapie

Die fokale Bestrahlung der Tumorregion erfolgte nach 3D-konformaler Planung mit externer fraktionierter Radiotherapie. Der Sicherheitsabstand um die Tumorregion betrug für DG2 10-15 mm mit weiteren 2-10 mm, je nach verwendeter Fixierungstechnik. Die Strahlendosen sind in Tabelle 5 dargestellt (57–61). Nach vorausgegangener Chemotherapie bestand die Option zur Radiotherapie als Salvagetherapie. Bei geeigneter Lokalisation konnten kleine Tumoren auch mittels einer interstitiellen Brachytherapie<sup>2</sup> behandelt werden. Im späteren Verlauf der Studie wurden einzelne Patienten auch mittels Protonen bestrahlt. Als Referenzstrahlentherapeut zeichnete sich Prof. Dr. R. Kortmann, Universitätsklinikum Leipzig, verantwortlich.

**Tabelle 5 - Strahlendosis je nach Lokalisation**

Alter bei RT-Beginn	Lokalisation	Strahlendosis (GHD)	Fraktionierung (EHD)
$\geq 5$ Jahre	Intrakranial	54 Gy	1,8 Gy
$\geq 5$ Jahre	Wirbelsäule	50,4 Gy	1,8 Gy
$< 5$ Jahre	Jede Lokalisation	45 Gy	1,6 Gy

<sup>2</sup> Interstitielle Radiotherapie mit eingebrachten Jod<sup>125</sup>-Seeds

### 3.1.6 Therapieansprechen

Die standardisierte Bestimmung des Therapieansprechens erfolgte durch die Beurteilung der Tumorgroße im Vergleich zur MRT-Untersuchung vor Beginn einer Radio- oder Chemotherapie (Baseline-MRT) und der 24., 54. und 85. Woche nach Beginn der Therapie (Wo 24/54/85-MRT). Um das Therapieansprechen vergleichbar abzubilden, wurde der Zeitpunkt des größten Ausmaßes der Tumorzunahme als »Best Response« zur Woche 24 oder Woche 85 bestimmt. Für die klinische Beurteilung des Therapieergebnisses wurden die jeweils aktuell vorliegenden klinischen Daten berücksichtigt.

In Abb. 3 wird der differenzierte referenzradiologische Stagingablauf von MRT-Untersuchungen im Verlauf dargestellt. Darüber hinaus erfolgte die Einteilung der Response nach den in Tab. 6 dargestellten Kriterien.

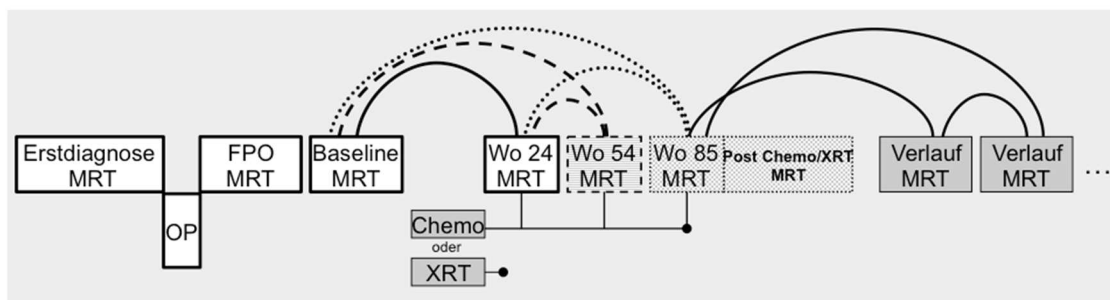


Abbildung 3 - Bestimmung der radiologischen Response - SIOP-LGG 2004

Tabelle 6 – Einteilung des Therapieansprechens SIOP-LGG 2004

Grad des Ansprechens	Definition
<b>Complete Response (CR)</b>	Kein radiologischer Nachweis eines Tumors mehr
<b>Partial Response (PR)</b>	> 50% Größenreduktion des Tumors (ohne Zysten)
<b>Objective Response (OR)</b>	≤50 – >25% Größenreduktion des Tumors (ohne Zysten)
<b>Stable Disease (SD)</b>	<25 % Größenreduktion des Tumors bzw. vorliegendes Tumorwachstum <25% (ohne Zysten)
<b>Progressive Disease (PD)</b>	>25% Größenprogression des Tumors bzw. neue Tumorerläsionen (ohne Zysten)

### 3.2 Pathologische und molekularbiologische Untersuchungen

Die histologische Definition und Einteilung der niedriggradigen Hirntumoren richtete sich bei Studienbeginn nach der WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2000 (8). Mit Anpassung des Studienprotokolls im Jahre 2010 (Version 3.0a) wurde die aktualisierte Klassifikation von 2007 in das Protokoll aufgenommen. Zur Qualitätssicherung wurde die referenzpathologische Mitbeurteilung durch das Hirntumor-Referenzzentrum der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie e.V. in Bonn (Institut für Neuropathologie, Medizinische Fakultät der Universität Bonn, Leitung Prof. T. Pietsch) empfohlen. Neben der konventionellen histologischen Diagnostik, erfolgten immunohistochemische Untersuchungen u.a. des Proliferationsindex Ki67 bzw. MIB1-Labeling-Index (MIB-LI) und der Anreicherung (Überexpression) des p53-Proteins (Hinweis auf Mutation des Tumorsuppressorgens *TP53*). Es handelt sich um zwei Marker, die für HGG bei Kindern und Jugendlichen eine größere Progressionstendenz anzeigen (62–66). Tabellen 7 und 8 listen die Studienvorgaben für die neuropathologische Aufarbeitung und Standarddiagnostik des Tumormaterials auf.

**Tabelle 7 – Vorgaben für die Materialaufarbeitung für die Referenzpathologie**

<b>Konventionelle Histologie</b>
Vier ungefärbte und in Paraffin eingebettete Schnitte mit einer Dicke von 5-6 µm, aufgetragen auf einen Glasobjektträger mit Poly-l-lysine oder ähnlicher Beschichtung für immunohistochemische Untersuchungen
Falls möglich der originale Paraffinblock (wurde wieder zurückgesendet)
Pathologiebefund der einsendenden Institution mit den Patientendaten

**Tabelle 8 - Vorgaben für die histologische Standard-Diagnostik**

<b>Histologische Untersuchungen</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Färbung mit Hämatoxylin und Eosin für die morphologische Beurteilung</li><li>➤ Immunohistochemie: GFAP (glial fibrillary acidic protein, saures Gliafaserprotein), Synaptophysin, Chromogranin, Neurofilament-Protein</li><li>➤ Immunohistochemie: zellulärer Proliferationsmarker (Ki67/MIB-1-antigen)</li><li>➤ Immunohistochemie: Antigene der Zelldifferenzierung (CD34, CD45, CD68)</li><li>➤ Beurteilung der spezifischen histologischen Eigenschaften (Wachstumsverhalten, Durchsetzung mit Gefäßen, Infiltration durch Entzündungszellen)</li></ul>



Diese Arbeit berücksichtigt zusätzliche molekular-pathologische Analysen, welche im Jahr 2017 am Hirntumor-Referenzzentrum in Bonn an archiviertem FFPE-Material durchgeführt wurden. Es erfolgte zunächst eine histopathologische Re-Evaluation der vorhandenen Schnitte des Tumormaterials und es wurde bestimmt, ob genug Material für die weitere molekulargenetische Diagnostik zur Verfügung stand. Wenn am Referenzzentrum kein oder nicht ausreichendes Restmaterial verfügbar war, erfolgte eine Anfrage an die entsprechende Teilnahmeklinik, mit der Bitte um ergänzende Zusendung von residuellem Tumormaterial (FFPE-Schnitte).

In Tab. 9 werden die ergänzend analysierten Mutationen dargestellt. Falls ausreichend Material vorhanden war, erfolgte im ersten Schritt eine immunohistochemische Untersuchung der IDH1-Mutation, der ATRX-Mutation und bei Mittellinientumoren der Histon-H3.3-K27M-Mutation (Histon-Mutation). Im nächsten Schritt wurde eine DNA-Extraktion durchgeführt und eine Quantifizierung mittels Fluoreszenzanalyse (QuBit Fluorometer) sowie eine relative Quantifizierung von Tumor-DNA mittels der MLPA (multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation) angewendet für den Nachweis der BRAFV600E-Mutation, einer MYB/MYBL-Mutation, einer FGFR1-Mutation und einer 1p/19q-Kodeletion. Anhand des DNA-Materials des Glioms wurde zusätzlich eine hochauflösende DNA-Quantifizierung mittels Pyrosequenzierung für den Nachweis einer BRAFV600E-Mutation, einer IDH1-Mutation oder einer FGFR1-Mutation angewendet. Bei ausreichender DNA-Menge erfolgte zusätzlich ein Methylations-Assay und die Untersuchung von Einzelnukleotid-Polymorphismen (single nucleotide polymorphism, SNP). Im dritten Schritt wurde eine RNA-Analyse durchgeführt für den Nachweis einer KIAA1549:BRAF-Fusion (BRAF-Fusion) und eine Nanostring-Analyse angeschlossen, um seltene Fusionen zu detektieren (Details siehe Tab. 9 und Tab.23).

**Tabelle 9 – Zusätzliche molekulargenetische Diagnostik**

Marker und Genlokalisierung	Mutation	Durchgeführte Analyseverfahren	Häufigkeit und Bedeutung
<b>IDH1</b> (NADP+-abhängige-Isozitatdehydrogenase -1) 2q33.3	p.R132H Missense Mutation	➤ IHC (Immunohistochemische Färbung): Monoklonaler Mausantikörper ➤ DNA-Pyrosequenzierung	➤ Erwachsene: bis zu 80% von DA und ODG WHO Grad II-III und sekundären Glioblastom WHO Grad IV (GBM). Meist jüngere Erwachsene, Marker für eine günstigere Prognose bei Grad III und IV Tumoren (67,68,43) ➤ Kinder u. Jugendliche: 0-12,5% in DA und 11-75% in ODG (18,48,69) Marker für eine günstigere Prognose bei Grad III und IV Tumoren (Alter 3-21 Jahre) (70)
<b>BRAF</b> (v-raf murine sarcoma viral oncogene homologue B1) 7q34	KIAA-exon 16/BRAF-exon9 RNA-Fusion (KIAA1549:BRAF Fusion)	➤ RNA-Transkriptionsanalyse	➤ Erwachsene: bis zu 42% in PA im Alter von 21-30 Jahren, kein Nachweis in DG2. Marker für eine günstigere Prognose (71,72) ➤ Kinder u. Jugendliche: 52-75% Nachweis in PA und 0-18% in DA (73-76), Günstigere Prognose bei PA (77,78)
	p.V600E	➤ DNA-Extraktion und Quantifizierung (QuBit) und MLPA (multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation) ➤ DNA-Pyrosequenzierung	➤ Erwachsene: 9% in PA, 0% in DA (79) ➤ Kinder u. Jugendliche: 9-15% in PA, bis 43,5% in DA (49,79,80), bei LGG Marker für eine frühere Progression (80-82)
<b>HISTON H3F3A 1q24.12 (Histon H3.3 K27M)</b>	p.K27M Missense	➤ IHC	➤ Erwachsene: 3,4 % bei GBM, besonders schlechte Prognose für HGG und Risikofaktor für das Gesamtüberleben (83,84) ➤ Kinder u. Jugendliche: 30% bei GBM, besonders schlechte Prognose für HGG und Risikofaktor für das Gesamtüberleben (83), 14,7% bei DA, Risikofaktor für das Gesamtüberleben und PFS (80).
<b>MYB/MYBL-1</b> (v-myb avian myeloblastosis viral oncogene homolog-like 1) 6q23.3 8q13.1	Fusion oder Duplikation	➤ DNA-Extraktion und Quantifizierung (QuBit) und MLPA	➤ Erwachsene: Nachweis in 26% bei IDH-Wildtyp WHO Grad II-III Gliomen, Hinweis auf günstigeres Outcome (85) ➤ Kinder u. Jugendliche: Nachweis MYB-Mutation 10% der LGG, MYBL1-Mutation in 28% von DA (50) Bei LGG MYB-Mutation Marker für günstigeres PFS (80)
<b>FGFR-1</b> (Fibroblast growth factor receptor 1) 8p11.23-p11.22	p.K656E oder Fusion	➤ DNA-Extraktion und Quantifizierung (QuBit) und MLPA ➤ DNA-Pyrosequenzierung	➤ Erwachsene: Nachweis bei 2/19 GBM (86) ➤ Kinder u. Jugendliche: 8%-18% in LGG (87,88), bei ODG mit FGFR-1 Fusion ungünstigeres PFS (89)
<b>ATRX</b> (ATP-abhängige Helikase, Alpha Thalassaemie/mentale Retardierung-Syndrom X-linked) Xq21.1	Verlust der Expression von ATRX	➤ IHC	➤ Erwachsene: Bei anaplastische Gliomen WHO Grad III mit IDH1 und ATRX-Mutation günstigere Prognose (90), Nachweis in 30% WHO Grad II LGG (45), 70% der LGG mit IDH1-Mutation (91) ➤ Kinder u. Jugendliche: 24% in HGG (88), Kein Nachweis in DG2 (45)
<b>Chromosomenarme 1p/19q</b>	Kombinierter Verlust der Allele (Loss of heterozygosity, LOH): Kodeletion 1p/19q	➤ DNA-Extraktion und Quantifizierung (QuBit) MLPA	➤ Erwachsene: 50-70% der ODG, Marker für ein besseres Therapieansprechen bei anaplastischen Gliomen WHO Grad III (92) ➤ Kinder u. Jugendliche: 25% in ODG (33), kein Prognosemarker in ODG (93,94)
➤ <b>DNA-Methylierungsstatus</b>  ➤ <b>Einzelnukleotid-Polymorphismen (single nucleotide polymorphism, SNP)</b>		➤ 850k Methylierungsassay (Genomweite Untersuchung der DNA-Methylierung (850.000 verschiedene Stellen) ➤ MIP (Molecular inversion probe assay)	➤ Erwachsene: DNA-Methylierungsstatus ist assoziiert mit IDH1 in Gliomen (95), IDH1 Mutation und DNA-Demethylierung haben ungünstigeres Outcome in Gliomen (96), LGG lassen sich anhand Methylierungsstatus in 4 Subgruppen einteilen (97) ➤ Kinder u. Jugendliche: PA unterscheiden sich von DA im DNA-Methylierungsstatus (98)
<b>seltene Fusionen</b>	Auflistung der seltenen Fusionen siehe Tab.23 (Anhang)	➤ Nanostring	➤ Erwachsene: 8% in DA Nachweis von Fusionen (Ferguson 2018) ➤ Kinder u. Jugendliche: 72% der PA Nachweis BRAF oder RAF1 Fusionsvarianten (Cin 2011)

### 3.3 Statistische Methodik

Diese Arbeit stellt eine deskriptive Kohortenanalyse mit Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten in den einzelnen Patientenuntergruppen und Berechnung des Medians bzw. des Mittelwertes und des Minimal und Maximalwertes. Die Berechnung der Studienendpunkte bzw. Überlebensanalysen beinhalten die Berechnung und Darstellung der in Tabelle 10 angegebenen Endpunkte mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens (99,100). Die Definitionen eines Events werden ebenfalls dort angegeben. Die Subgruppenvergleiche erfolgten mittels des Log-Rank Tests (Mantel-Cox), die Angabe eines p-Wertes ist aufgrund der geringen Größe der Kohorten nur orientierend zu werten und erlaubt keine Aussage über die Signifikanz. Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Software GraphPad Prism, Version 8 für Mac OS (GraphPad Software, La Jolla CA, USA) und SPSS, Version 24 für Windows (IBM Corp., Armonk NY, USA). Die graphische und tabellarische Aufarbeitung der Daten und die Erstellung des Manuskripts erfolgte mit Microsoft Office, Version 16.22 für Mac OS (Word, Excel, Powerpoint, Microsoft Corp., Redmond WA, USA) und draw.io, Version 11 für Mac OS (JGraph Ltd., Northampton, UK).

**Tabelle 10 – Studienendpunkte und Definition eines Events - SIOP-LGG 2004**

<b>Endpunkte</b>	<b>Definition</b>
<b>Gesamtüberleben (Overall Survival, OS):</b>	Zeit von radiologischer Tumordiagnose bis zum Tod bzw. letztes Follow-UP
<b>Ereignisfreies Überleben (Event Free Survival, EFS):</b>	Zeit von radiologischer bzw. histologischer Tumordiagnose bis zu einem <u>Event</u> bzw. Letztes Follow-UP: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Rezidiv nach kompletter Resektion</li> <li>➤ Progression (klinisch/radiologisch)</li> <li>➤ Beginn Chemo- oder Radiotherapie</li> <li>➤ Tod</li> </ul>
<b>Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS):</b>	Für Chemo- oder Radiotherapiepatienten: Zeit von Therapiebeginn bis zu einem <u>Event</u> bzw. letztes Follow-UP: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Progression (klinisch/radiologisch)</li> <li>➤ Tumor-OP</li> <li>➤ Tod</li> </ul>

## 4. Ergebnisse

Die in dieser Arbeit beschriebene DG2-Kohorte wird in Abhängigkeit vom Vorliegen zusätzlicher molekulargenetischer Ergebnisse in folgende Gruppen unterteilt.

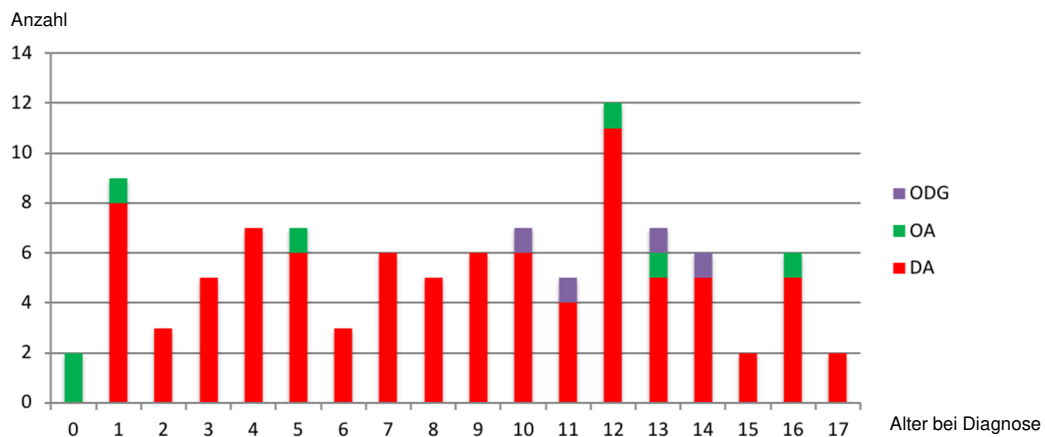
- I. »Gesamtgruppe DG2« - histopathologisch definierte DG2 nach der WHO Klassifikation aus dem Jahre 2007.
- II. »Molekulare Gruppe« - Molekulargenetisch definierte Untergruppe(n) aufgeschlüsselt nach den einzelnen Mutationen bzw. ohne Mutation in den untersuchten Genabschnitten (Wildtyp bzw. IDH-H3-BRAF-Wildtyp). Es wurde für keinen Patienten mehr als eine Mutation gefunden.

### 4.1 Gesamtkohorte DG2

#### 4.1.1 Charakteristika der Kohorte

Aus den deutschen und schweizerischen Teilnahmezentren wurden bis zum 31.03.2012 insgesamt 1645 Patienten in der SIOP-LGG 2004 Studie registriert. Von 1320 Patienten (80%) mit der histologischen Diagnose eines LGG wurde bei 114 Patienten (8,6%) die histopathologische Diagnose eines DG2 gestellt. Für 14/114 Patienten lag keine Referenzbefundung vor, so dass diese aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Die Gesamtkohorte umfasst damit 100 Kinder und Jugendliche mit einem durch referenzpathologische Diagnostik bestätigtem DG2. Die histologische Diagnose war für 89/100 Kinder und Jugendliche ein DA, für 7/100 ein OA und in 4/100 Fällen ein ODG.

Die Basisdaten der DG2-Kohorte werden in Tab. 13 zusammenfassend dargestellt. Die mediane Beobachtungszeit beträgt 8,3 Jahre (Range: Min 0,04 – Max 25,7 Jahre, für 61 von 87 überlebenden Patienten liegen Daten aus den letzten 24 Monaten zum Stichtag am 24.05.2018 vor). Das mediane Alter bei Diagnosestellung betrug 9,5 Jahre (Range: 0,8-17,8 Jahre); die Altersverteilung bei Diagnose mit Angabe der Histologie ist in Abb. 4 dargestellt. Das Geschlechterverhältnis liegt bei 1:1,2 (weiblich 46/54 männlich). Bei 4 Patienten war eine Neurofibromatose Typ 1 (NF1) bekannt. Andere Phakomatosen wie eine Neurofibromatose Typ 2 oder eine Tuberöse Hirnsklerose lagen nicht vor. Bei den 4 Patienten mit NF1 lag ein DA vor.



**Abbildung 4 – Alter bei Diagnose - Gesamtkohorte DG2 nach Histologie (Y-Achse: Anzahl)**

#### 4.1.1.1 Klinischer Befund bei Diagnose

Neurologische Symptome traten bei 92/100 der Kinder auf. Bei der Mehrheit der Patienten waren Krampfanfälle das führende Symptom (34/92), die Tumoren dieser Kinder lagen zu 91% (31/34) in den zerebralen Hemisphären. Bei 23/100 Patienten bestanden Hirndrucksymptome (zwei oder mehrere Symptome: Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Doppelbilder, Stauungspapille, Wesensveränderung, Koordinationsstörung), bei 4/100 bestanden Kopfschmerzen und bei 3/100 Schwindel. Bei 3/100 trat eine Wesensveränderung auf. Bei 5/100 traten Hirnnervenausfälle auf und bei 3/100 eine Ataxie. In 1 von 100 Fällen bestanden nächtliche prä- und retroaurikuläre Schmerzen. Bei den genannten Symptomen waren die DG2 mehrheitlich in der SML gelegen (20/42). Bei 2/100 bestand eine Sehstörung, einer dieser Tumoren lag im Bereich der Sehbahn. Bei 3/100 traten Parästhesien auf. Bei 11/100 Patienten bestand eine Parese, die Gliome waren mehrheitlich im Rückenmark oder Hirnstamm gelegen (10/11).

Bei 8/100 Patienten wurde der Hirntumor im Rahmen einer anderweitig indizierten MRT-Diagnostik entdeckt. Bei einem Patienten erfolgte eine MRT-Untersuchung des Schädels zur Abklärung einer hyperkalzämischen Krise und bei einem weiteren im Rahmen der Diagnostik bei V.a. eine NF1 (bei zunehmenden Fibromen der Haut und zunehmenden Café-au-lait-Flecken). Bei 4/100 Patienten wurde das Vorliegen eines Hirntumors aufgedeckt bei Abklärung einer Lernschwäche, einer Entwicklungsretardierung, von Migräne und einer Tic-artigen Bewegungsstörung. Bei einem Patienten wurde die diagnosegebende MRT-Untersuchung im Rahmen der Nachsorge einer Entwicklungsstörung nach Schütteltrauma und bei einem Patienten im Rahmen der Diagnostik eines Schädel-Hirntraumas durchgeführt.

#### 4.1.1.2 Bildgebender Befund bei Diagnose

In 76/100 Fällen erfolgte eine referenzradiologische Untersuchung der initialen MRT-Untersuchung, nur bei 1/100 Patienten wurde initial eine Computertomographie durchgeführt. Für 80/100 der Patienten betrug die Tumorgöße bei Diagnose (angegeben als größter Durchmesser) im Median 3,3 cm (Range: 0,8 – 10,7 cm). Bei Einteilung gemäß diesem größten Durchmesser hatten 39/80 DG2 eine Größe von  $\leq 3$  cm und 41/80 von  $>3$  cm. In 20 Fällen liegt keine Angabe zur Tumorgöße bei Diagnose vor, zum Teil bei sehr unregelmäßiger Ausdehnung der Raumforderungen (n=5) bzw. es fehlt eine Messung (n=15).

In der MRT-Untersuchung bei Diagnosestellung zeigten die DG2 überwiegend eine unscharfe oder nur mäßig scharfe Abgrenzbarkeit als Ausdruck ihres infiltrativen Wachstumsverhaltens.

Für 92 Patienten liegen Daten zum Kontrastmittel-Verhalten vor, mit Nachweis einer Kontrastmittel-Aufnahme (KM-Aufnahme) bei mehr als einem Drittel dieser Patienten (33/92). Bei 11/33 bestand eine leichtgradige KM-Aufnahme bei Diagnose. In den meisten Fällen handelte es sich um eine inhomogene KM-Verteilung von 0-25% (n=8 keine Daten zur Kontrastmittel-Homogenität). Bei 22/33 mit KM-Aufnahme kam es zu einem Event im Beobachtungszeitraum und 5/22 sind verstorben. Demgegenüber kam es bei 33/59 ohne KM-Aufnahme zu einem Event und 7/33 sind verstorben. Im Verlauf trat in der hier beschriebenen Kohorte bei 8 von 32 Patienten (für die Daten vorlagen) eine neue KM-Aufnahme und bei 9 von 33 (mit KM-Aufnahme bei Diagnose) eine zunehmende KM-Aufnahme auf. In 6/8 Fällen mit beschriebener neuer KM-Aufnahme und in 3/9 Fällen mit zunehmender KM-Aufnahme stand diese im zeitlichen Zusammenhang mit einer Malignisierung zu einem HGG (1/3 Gliomatosis cerebri).

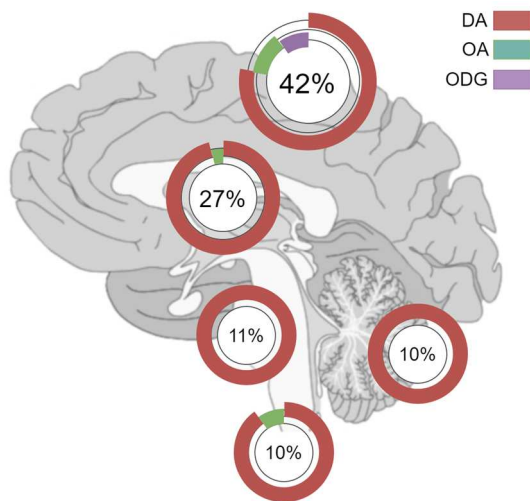
Nur selten waren Zysten präsent und/oder ein das Tumorgewebe umgebendes Ödem. (Einzelheiten in Tab. 11).

**Tabelle 11 – Eigenschaften MRT bei Diagnose – Gesamtkohorte DG2**

<b>MRT-Eigenschaften</b>	<b>Häufigkeiten</b>
<b>Abgrenzbarkeit</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ unscharf (&lt;50%)</li> <li>➤ mäßig scharf (50- 89%)</li> <li>➤ scharf (≥ 90%)</li> </ul> (keine Angabe n= 19)	38 (47 %, bezogen auf n=81) 26 (32 %) 17 (21 %)
<b>Kontrastmittelanreicherung</b> (KM-Anreicherung) <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ keine KM-Anreicherung</li> <li>➤ vorhandene KM-Anreicherung               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ leicht</li> <li>○ mäßig</li> <li>○ stark</li> <li>○ keine Angabe der Intensität</li> </ul> </li> <li>➤ Homogenität bei KM-Anreicherung (n=25)               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inhomogen ohne nähere Angabe</li> <li>○ inhomogen (Anteil der Fläche 0-25%)</li> <li>○ inhomogen (26-50%)</li> <li>○ inhomogen (51-75%)</li> <li>○ inhomogen (76-100%)</li> <li>○ homogen (0-25%)</li> <li>○ homogen (26-50%)</li> <li>○ homogen (51-75%)</li> <li>○ homogen (76-100%)</li> </ul> </li> </ul> (keine KM-Gabe/keine Angabe n=8)	59 (64%, bezogen auf n=92) 33 (36%) 11 (33 %, bezogen auf n=33) 9 (27%) 10 (30%) 3 (9%) 5 (20% bezogen auf n=25) 7 (28%) 1 (4%) 2 (8%) 4 (16%) 1 (4%) 0 0 3 (12%)
<b>Zysten</b> (keine Angabe n=19)	18 (21%, bezogen auf n=81)
<b>Ödem</b> (keine Angabe n=17)	16 (19%, bezogen auf n=83)

#### 4.1.1.3 Tumorlokalisation und Disseminierung

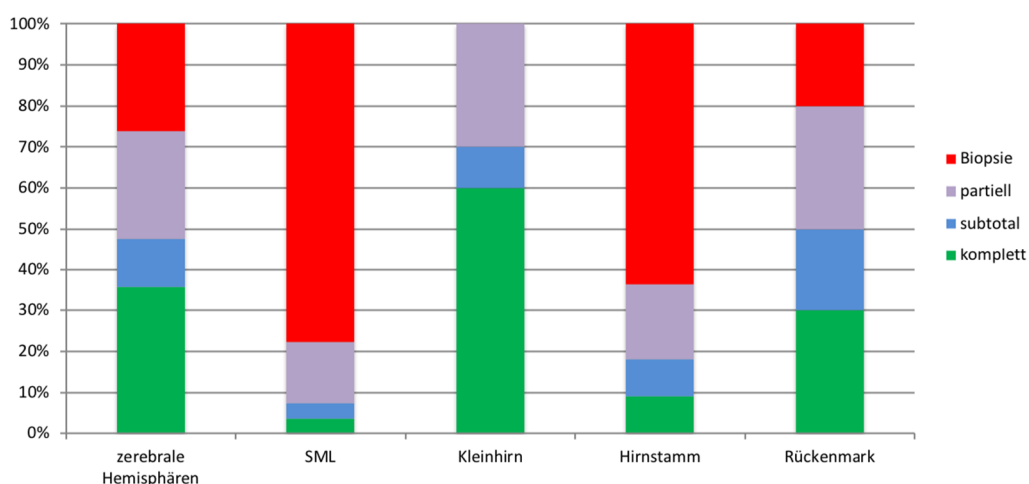
Die meisten DG2 (42/100) waren in den zerebralen Hemisphären lokalisiert, davon fanden sich 17/42 im Temporallappen, gefolgt von Frontallappen (11/42), Parietallappen (4/42), und Okzipitallappen (2/42). Zusätzlich fand sich 1/42 Tumor im Seitenventrikel. Bei 7/42 Patienten hatte sich das Gliom in einen zweiten oder weiteren Großhirnlappen ausgedehnt. 26/100 Tumoren fanden sich in der SML (26/100), insbesondere im Thalamus (15/26, davon 6/15 bithalamisch), nur 1 DG2 betraf die Sehbahn. Weitere DG2 fanden sich im Hirnstamm (11/100), im Kleinhirn (10/100) und im Rückenmark (10/100). Die Lokalisationen mit Angabe der Häufigkeit der histologischen Diagnose werden in Abb. 5 dargestellt. Bei keinem Patienten bestand eine primäre Disseminierung bei Diagnose; sie entwickelte sich bei zwei Patienten im Verlauf und wurde als Tumorprogression gewertet.



**Abbildung 5 -  
Verteilung Lokalisation und Histologie  
Gesamtgruppe DG2**

#### 4.1.1.4 Tumorresektion

Bei 59/100 Patienten erfolgte eine primäre Tumolvolumenreduktion, die bei 26/59 Patienten als komplette Resektion, bei 10/59 als subtotal sowie bei 23/59 als partielle Resektion eingestuft wurde. 41/100 Gliome wurden biopsiert, stereotaktisch (29/41), offen (10/41) und in 2/41 Fällen endoskopisch. Bei hemisphärischer und zerebellarer Lokalisation erfolgte in der Regel eine komplette Resektion, in der SML und Hirnstamm eine Biopsie (Abb. 6). An den im Rückenmark gelegenen DG2 erfolgten sämtliche Operationsverfahren annähernd gleich häufig. Die meisten DA wurden stereotaktisch biopsiert, und partiell, sowie komplett reseziert. OA und ODG wurden meist komplett reseziert und biopsiert.



**Abbildung 6 - OP Ausmaß und Lokalisation - Gesamtkohorte DG2 (Anzahl siehe Tabelle 13)**



**Tabelle 12 - Histologie und Resektionsausmaß – Gesamtkohorte DG2**

	<b>komplett</b>	<b>subtotal</b>	<b>partiell</b>	<b>Biopsie</b>
<b>DA</b>	20	10	21	38 (27 stereotaktisch, 3 endoskopisch)
<b>OA</b>	3	0	2	2 (1 stereotaktisch)
<b>ODG</b>	3	0	0	1 (endoskopisch)

#### 4.1.1.5 Ereignisse im Beobachtungszeitraum

Ein Ereignis im Sinne eines Events nach Studiendefinition wurde bei 60/100 Patienten registriert. In 36/60 Fällen war im Verlauf nach Diagnose eine erste radiologische Tumorprogression aufgetreten und in 16/60 Fällen war es zu neuen schwerwiegenden neurologischen Symptomen gekommen. Bei 3/60 waren eine Tumorprogression und schwere neurologische Symptome aufgetreten.

In 3/60 Fällen wurde eine nicht-chirurgische Therapie ohne eine im Protokoll definierte Indikation (Tumorprogression bzw. neue schwerwiegende neurologische Symptome) begonnen und in 2/60 Fällen war aufgrund der Tumorlokalisation eine Brachytherapie möglich.

Bei 30/60 wurde aufgrund eines Events eine nicht-chirurgische Therapie begonnen. Bei 1/30 war nach zweimaliger Re-OP eine nicht-chirurgische Therapie begonnen worden. Bei 15/60 wurde eine oder mehrere Re-OPs durchgeführt und es wurde keine Radio- oder Chemotherapie begonnen. Bei den übrigen 10/60 wurde der Tumor weiter beobachtet.

Damit wurde bei 35/100 Patienten im Beobachtungszeitraum eine nicht-chirurgische Therapie begonnen.

#### 4.1.1.6 Malignisierung und Änderung der Tumordiagnose

Eine MT von einem DG2 zu einem HGG wurde in 12/100 Fällen nachgewiesen (9 nach Re-OP, 3 bildgebend im MRT: 2 Gliomatosis cerebri, 1 retrospektiv diffus intrinsisches Ponsgliom (DIPG) bereits bei Diagnose). Die mediane Beobachtungszeit von initialer OP bis zum Nachweis der Malignisierung betrug für 11/12 Patienten 1,9 Jahre (Range: 0,5 – 10,6). Für den Patienten mit DIPG wurde kein Zeitraum berechnet. 6/12 Patienten hatten zuvor eine oder mehrere nicht-chirurgische Therapien. Bei 5/6 wurde im Verlauf vor Nachweis einer Malignisierung eine primäre Radiotherapie oder eine Radiotherapie nach einer Chemotherapie durchgeführt. 6/12 Patienten waren ausschließlich beobachtet worden.

Bei 3/36 Patienten mit Re-OP im Verlauf wurde eine andere referenzhistologisch bestätigte LGG Diagnose gestellt (1 Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor WHO Grad I (DNT), 2 PA WHO Grad I). Die initiale Diagnose wurde jedoch durch die Referenzpathologie nicht geändert, da aufgrund dieser Diagnose das weitere Vorgehen und die Behandlungsstrategie bestimmt wurde.

#### 4.1.1.7 Krankheitsstatus bei letzter Datenerhebung

Von 87 überlebenden Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der letzten Statuserhebung 33 Patienten in kompletter Remission (CR), bei 47/87 bestand eine stabile Resterkrankung (SD), bei 3/87 Patienten wurde als letzter Status eine Tumorprogression gemeldet (PD). Bei 1/87 Patienten war in nahem zeitlichem Abstand vor der Statuserhebung eine Re-OP erfolgt und der Krankheitsverlauf zu kurz, um einen Status festzulegen (Status: unbestimmt). Für 3/100 konnte kein Status erhoben werden, sie werden ebenfalls als »unbekannt« bzw. »unbestimmt« geführt.

Im Beobachtungszeitraum sind 13 Patienten durch die Tumorerkrankung verstorben. Ein Patient (1/13) verstarb unmittelbar postoperativ bei Therapiebeginn, 12/13 verstarben im Verlauf, davon 8/12 mit histologischem oder radiologischem Nachweis einer Malignisierung. Die mediane Beobachtungszeit von Diagnose bis zum Zeitpunkt des Todes betrug 2,4 Jahre (Range: 4 Tage - 8,6 Jahre).

## 4.1.2 Krankheitsverlauf anhand der Strategiegruppen

### 4.1.2.1 Stratifizierung

Die Patienten, die im Verlauf der bisherigen Nachbeobachtungszeit eine nicht-chirurgische Therapie erhalten haben, werden den beiden Therapiegruppen (Chemotherapie und Radiotherapie) zugeordnet. Die anderen verbleiben in der sog. Beobachtungsgruppe. Diese Stratifizierung wird in Abb. 7 dargestellt. Die Basisdaten der Gesamtkohorte und der Strategiegruppen sind in Tab. 13 zusammengefasst. Von den 4 Patienten mit NF1 wurden 2/4 im Behandlungszeitraum beobachtet und 2/4 erhielten eine primäre Chemotherapie. Der Patient mit referenz-befundetem DG2 im Bereich der Sehbahn (DA im Bereich des Chiasma und Tractus opticus, keine NF1) erhielt eine Radiotherapie (Konventionelle Bestrahlung).

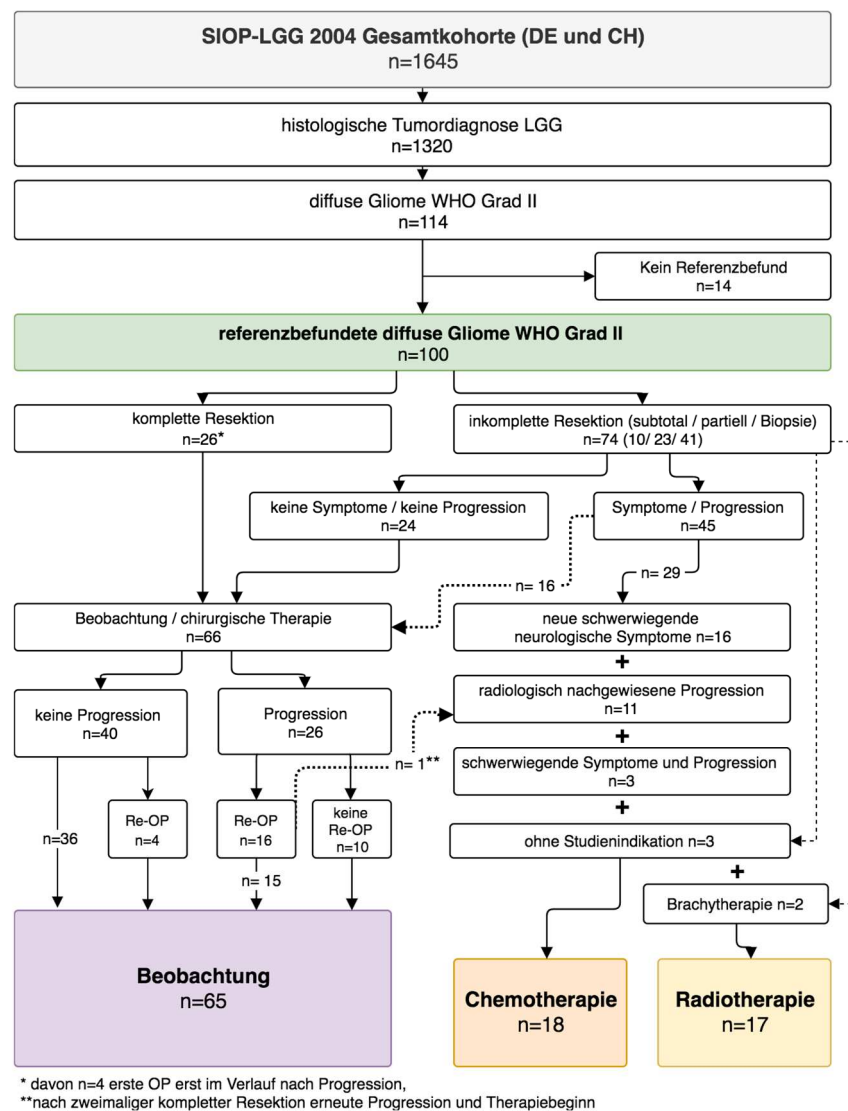


Abbildung 7 –Strategiegruppen – Gesamtkohorte DG2

Tabelle 13 – Basisdaten – Gesamtkohorte und Strategiegruppen DG2

Kriterien	Gesamtkohorte DG2 (n=100) <sup>a</sup>	Beobachtungsgruppe (n=65)	Therapiegruppe	
			Chemotherapie (n=18)	Radiotherapie (n=17)
<b>Geschlecht</b>				
<i>weiblich</i>	46 (%)	27 (41%)	10 (56%)	9 (53%)
<i>männlich</i>	54 (%)	38 (58%)	8 (44%)	8 (47%)
<b>Medianes Alter bei Diagnose (Jahre; Range)</b>	9,51 (0,76 - 17,75)	10,44 (0,76-17,75)	4,22 (1,2-16,0)	10,85 (1,4-16,3)
<b>Altersgruppen</b>				
<i>&lt; 1 Jahr</i>	2 (%)	2 (3%)	0	0
<i>1,00 - 4,99 Jahre</i>	24 (%)	13 (20%)	9 (50%)	2 (12%)
<i>5,00 - 10,99 Jahre</i>	34 (%)	21 (32%)	6 (33%)	7 (41%)
<i>11,00 - 15,99 Jahre</i>	32 (%)	23 (35%)	2 (11%)	7 (41%)
<i>≥ 16,00 Jahre</i>	8 (%)	6 (9%)	1 (6%)	1 (6%)
<b>Neurofibromatose Typ I</b>	4 (%)	2 (3%)	2 (11%)	0
<b>Disseminierung</b>				
<i>primär</i>	0	0	0	0
<i>sekundär</i>	2 (%)	0	1 (6%)	1 (6%)
<b>Lokalisation</b>				
<i>zerebrale Hemisphären *</i>	42 (%)	35 (54%)	4 (22%)	3 (18%)
<i>supratentorielle Mittellinie</i>	27 (%)	14 (21%)	6 (33%)	7 (41%)
<i>Thalamus / davon bithalamisch</i>	15/6 (56%)	8/2 (57%)	5/3 (83%)	2/1 (29%)
<i>Sehbahn</i>	1 (%; Dodge III)	0	0	1 (5,5%)
<i>Kleinhirn</i>	10 (%)	9 (14%)	0	1 (5,5%)
<i>Hirnstamm</i>	11 (%)	3 (5%)	5 (28%)	3 (18%)
<i>Rückenmark</i>	10 (%)	4 (6%)	3 (17%)	3 (18%)
<b>Resektionsausmaß</b>				
<i>komplette Resektion</i>	26 (%)	25 (38%)	1 (6%)	0
<i>subtotale Resektion</i>	10 (%)	9 (14%)	0	1 (6%)
<i>partielle Resektion</i>	23 (%)	16 (25%)	3 (17%)	4 (23%)
<i>Biopsie (stereotaktisch/endoskopisch)</i>	41 (29/2) (%)	15 (9/2) (23%)	14 (10/0) (77%)	12 (10/0) (71%)
<b>Histologie</b>				
<i>DA</i>	89 (%) (4 NF1)	58 (89%)	15 (83%)	16 (94%)
<i>OA</i>	7 (%)	4 (6%)	2 (11%)	1 (6%)
<i>ODG</i>	4 (%)	3 (5%)	1 (6%)	0
<b>mediane Beobachtungszeit (Jahre; Range)</b>	8,31 (0,04 - 25,36)	8,16 (0,29-13,93)	8,01 (0,04-14,9)	9 (0,6-25,4)
<b>Malignisierung (AAIII/GBM)</b>	12 (4/5) (%)	6 (9%)	3 (1/2) (17%)	3 (18%)**
<b>Anzahl Patienten mit Re-OP (Median OPs; Range)</b>	30 (1; 1-3)	19 (1; 1-3)	10 (2; 1-3)	7 (1; 1-3)
<b>erstes Ereignis nach Diagnose (Progression, Beginn Chemo- od. Radiotherapie, Tod)</b>	60 (%)	25 (38%)	18 (100%)	17 (100%)
<b>Median größter Durchmesser (in cm, Range)</b>	3,25 (0,8-10,7)	2,7 (0,9-7)	4,9 (1,9-10,7)	3,4 (0,8-5,7)
<i>keine Daten</i>	20 (%)	13 (20%)	2 (11%)	3 (18%)
<b>letzter Status</b>				
<i>CR</i>	33 (%)	28 (43%)	1 (5,5%)	4 (23,5%)
<i>SD</i>	47 (%)	27 (42%)	11 (61%)	9 (53%)
<i>PD</i>	3 (%)	2 (3%)	1 (5,5%)	0
<i>verstorben (tumorbedingt, DOD)</i>	13 (%)	4 (6%)	5 (28%)	4 (23,5%)
<i>unbestimmt/unbekannt</i>	4 (%)	4 (6%)	0	0
<b>medianes Alter bei Therapiebeginn (Jahre; Range)</b>			4,25 (1,4-18,2) <sup>b</sup>	13 (4,9-17,8)

*a keine Prozentangaben für Gesamtkohorte da n=100, b Studieneinschluss <18 Lebensjahr, Therapiebeginn im 18 Lebensjahr*

*\* n=1 Seitenventrikel (wird in dieser Untersuchung zu den zerebralen Hemisphären gezählt)*

*\*\* 3/3 radiologische Diagnose eines HGG (Gliomatosis cerebri / Neue fokale KM-Aufnahme / DIPG)*

*AAIII: Anaplastisches Astrozytom WHO Grad III, GBM: Glioblastom WHO Grad IV, DOD: »Dead of disease« Versterben durch die Tumorerkrankung*

#### 4.1.2.2 Beobachtungsgruppe

Die sog. Beobachtungsgruppe bilden 65/100 Kinder und Jugendliche, bei denen im Beobachtungszeitraum zwar eine oder mehrere Biopsien und Resektionen durchgeführt wurden, die aber (bislang) keine Chemo- oder Radiotherapie erhalten haben. Das mediane Alter bei Diagnose ist mit 10,4 Jahren vergleichbar mit der Gesamtgruppe (9,5 Jahre) und Radiotherapiegruppe (10,5 Jahre). Es liegt deutlich über dem der Chemotherapiegruppe (4,2 Jahre). Eine NF1 ist für 2/65 bekannt. Als führendes Symptom traten Krampfanfälle bei Diagnose bzw. im Verlauf bei 28 Patienten auf, bei 2 Patienten ist eine Therapie mit Valproat dokumentiert worden, bei 11 Patienten sind die Daten zur antikonvulsiven Therapie unvollständig, da eine prospektive Erfassung der Komedikation in der SIOP-LGG 2004 Studie nicht erfolgte.

##### 4.1.2.2.1 Tumorlokalisation und Resektion

Die Tumoren der Patienten in der Beobachtungsgruppe lagen hauptsächlich in den zerebralen Hemisphären (35/65), überwiegend im Temporallappen (15/35). 14/65 DG2 waren in der SML lokalisiert, davon 8/14 Tumoren im Bereich des Thalamus (2 bithalamisch) und 6/14 im Tectum mesencephali. Bei einem tectalen Gliom wurde radiologisch eine Ausbreitung vom Mittelhirn in den Thalamus rechts, den Kleinhirnwurm rechts und den Balken festgestellt. Weitere Tumore waren im Kleinhirn (9/65), im Hirnstamm (3/65, 2 Medulla oblongata, 1 Pons) und in der Wirbelsäule (4/65, 3/4 im Bereich C3-Th1) lokalisiert.

Eine primäre Tumoroperation wurde bei 54 unmittelbar (innerhalb von 8 Wochen) nach radiologischer Diagnose des DG2 durchgeführt und bei 11 im Verlauf nach Tumorprogression (mediane Zeit bis OP 13 Wochen, Range 61 Tage - 4,6 Jahre).

Bei mehr als der Hälfte (34/65) erfolgte eine komplette oder subtotale Resektion. Eine partielle Resektion konnte bei 16/65 Patienten durchgeführt werden. Biopsien erfolgten hauptsächlich stereotaktisch (9/15). In nahezu identischer Häufigkeit mit der Gesamtgruppe der DG2 verteilen sich die Histologien mit 58 DA, 4 OA und 3 ODG. Die mediane Beobachtungszeit beträgt 8,2 Jahre (Range 3,4 Mon. – 13,93 Jahre).

#### *4.1.2.2.2 Vorgehen bei Progression*

Im Beobachtungszeitraum trat bei etwa einem Drittel (25/65) ein »Event« gemäß den Definitionen des Protokolls auf: Rezidiv, radiologische oder klinische Krankheits- bzw. Tumorprogression (PD) oder Tod (DOD, Dead of Disease). Bei 5/25 kam es zu einem Rezidiv nach initial kompletter Resektion (Zeitraum komplette OP bis Ereignis im Median 3,0 Jahre), bei 3/25 Patienten war eine Progression nach radiologischer Diagnose und vor erster OP mit komplettem Resektionsausmaß aufgetreten. Bei 8/25 kam es zu einer Progression des Resttumors nach inkompletter Resektion (Zeitraum mediane Zeit inkomplette OP bis Ereignis: 1,7 Jahre) und bei 1/25 entwickelte sich eine radiologische Progression vor nachfolgend inkompletter Resektion. Bei 8/25 kam es zu einem Größenwachstum nach Biopsie des bis dahin nur beobachteten DG2 (Diagnose bis Ereignis im Median 2,6 Jahre).

Vier Patienten verstarben im Verlauf. Ein Patient verstarb unmittelbar nach dem Primäreingriff aufgrund der Tumorprogression. Bei diesem Patienten war bei einem Gliom im Thalamus eine stereotaktische Biopsie erfolgt (histologische Diagnose DA) und ein alternativer Heilversuch begonnen worden. Die drei weiteren verstarben nach Malignisierung zu einem HGG (3 AIII).

Folgend auf ein Tumorrezidiv bzw. eine Progression wurde bei 10/19 Patienten mit Tumorprogression (unberücksichtigt bleiben der nach Primäreingriff verstorbene Patient und die 5 Patienten mit OP als ersten Ereignis) eine zweite OP und bei 5 der restlichen 9 Patienten eine dritte OP durchgeführt. Die übrigen 4 Patienten wurden nach Event ohne OP oder Therapie beobachtet.

#### *4.1.2.2.3 Verlauf nach Zeitpunkt und Ausmaß der ersten Tumor-OP*

Bei 27/34 Patienten mit kompletter oder subtotaler Resektion erfolgte die Tumorentfernung unmittelbar (innerhalb von 8 Wochen) nach der radiologischen Tumordiagnose.

- In 5/27 Fällen trat eine Tumorprogression im Verlauf auf (1/5 subtotale Resektion).
  - Bei 3/5 wurde eine zweite OP durchgeführt (OP-Ausmaß 1 komplett, 1 subtotal, 1 partiell).
  - Bei 1/5 folgte auf die zweite (partieller) Operation bei erneuter Progression eine dritte komplette Tumorentfernung (Lok. Kleinhirn, Status CR).

- Für diese 4 Patienten war der letzter Status 1 CR, 1 SD, 1 PD, 1 unbekannt. Für den Patienten mit PD (DG2 im Bereich des Seitenventrikels) gibt es keine weiteren Informationen über den Verlauf. Für 1/5 lag bei Progression eine Malignisierung zu einem anaplastischen Astrozytom WHO Grad III (AAIII). Das Gliom war in der Brücke (Pons) gelegen mit Einbeziehung des Kleinhirnbindearms und IV.-Ventrikels. Nach Beginn einer HGG-Therapie verstarb der Patient (letzter Status in der LGG-Studie: PD).

Bei den übrigen 7/34 mit kompletter (5/7) bzw. subtotaler (2/7) »primärer« Resektion erfolgte diese erst mehr als 8 Wochen nach radiologischer Tumordiagnose aufgrund einer Progression im Verlauf (Median Diagnose bis OP 1,4 Jahre, Range 63 Tage – 4,6 Jahre).

- Bei 2/7 trat im Verlauf eine Progression nach erster Resektion auf. Im ersten Fall erfolgte eine Re-OP ohne weiterfolgende Progression und im zweiten Fall stabilisierte sich der Tumor spontan, so dass keine weiteren Maßnahmen erfolgten.

Bei 6/16 Beobachtungspatienten mit partieller Resektion, folgend auf die radiologische Diagnose, trat eine Tumorprogression im Verlauf auf.

- In 4 Fällen erfolgte eine Folge-OP (3/4; 1 komplett, 1 subtotal, 2 partiell) oder zwei weitere (1/4; subtotal) Resektionen. In 2/4 Fällen wurde eine Malignisierung zu einem AAIII und in einem Fall eine Transformation zu einem Glioblastom WHO Grad IV (GBM) nachgewiesen. Die malignisierten Gliome lagen allesamt in den zerebralen Hemisphären und die Patienten wurden gemäß der HGG-Studie weiterbehandelt und für unsere Analyse zensiert. Ein Patient mit AAIII verstarb aufgrund des Tumors.
- Die übrigen 2/6 Patienten mit »Event« nach primärer partieller Resektion wurden ohne Intervention weiter beobachtet. In einem Fall ist das DG2 im Bereich des Hirnstamms stabil (SD) und im anderen Fall ist der letzte Status eine PD (Lokalisation im Thalamus) und das weitere Vorgehen ist noch nicht bekannt.
- Für einen Patienten mit primärer partieller Resektion wurde ein ergänzender epilepsiechirurgischer Eingriff nicht als »Ereignis« dokumentiert, da eine Tumorprogression nicht aufgetreten war.
- Bei einem weiteren Patienten aus dieser Gruppe mit einem partiell resezierten spinalen DA wurden im Verlauf 2 Zweitneoplasien an anderer Stelle als das LGG nachgewiesen. Es handelte sich um ein Chondrosarkom, ausgehend vom Schädelknochen. Darüber hinaus ist ein kranial gelegenes hochgradiges Gliom

bestrahlt worden. Eine genauere Dokumentation lag zum Zeitpunkt der Auswertung nicht vor, der letzte Status des Primärtumors ist SD.

- Bei einem Beobachtungspatienten, bei dem eine partielle Tumoroperation im Bereich des Frontallappens durchgeführt worden war mit der Diagnose eines DA, wurde nach Re-OP an der gleichen Lokalisation und Referenzbefundung ein DNT WHO Grad I diagnostiziert.

Nur bei einem Beobachtungspatienten mit primärer partieller Resektion erfolgte die OP mit einem Abstand von über 8 Wochen nach radiologischer Diagnose (Zeit radiologische Diagnose bis OP 5,25 Monate).

Von den 15 Beobachtungspatienten mit Biopsie erfolgte die histologische Diagnosesicherung bei 12/15 innerhalb von 8 Wochen nach radiologischer Diagnose. Bei den übrigen 3 wurde die Biopsie in einem zeitlichen Abstand von 61, 63 und 74 Tagen (Mittelwert 66 Tage) durchgeführt. Es erfolgten in dieser Gruppe 4 offene, 9 stereotaktische und 2 endoskopische Biopsien. 8/15 Tumoren lagen im Bereich des Thalamus (6/8) oder Tectums (2/8). Bei einem von diesen bestand ein lokal Ausgedehntes Gliom (Mittelhirn, Thalamus, Kleinhirnwurm und Balken). Die übrigen DG2 aus dieser Gruppe waren in den zerebralen Hemisphären lokalisiert.

- Bei 8/15 trat eine Tumorprogression auf.
  - Ein Patient verstarb durch die Tumorprogression nachdem ein nicht näher bezeichneter »alternativer Heilversuch« erfolgt war.
  - 2 Patienten verstarben nach Malignisierung zu einem HGG nach dem bei Progression einmal eine komplette Resektion (AAIII im Thalamus) und im anderen Fall eine partielle Resektion erfolgt war (GBM im Parietal- und Temporallappen).
  - Bei 3/6 überlebenden Patienten wurde nach Tumorprogression eine erneute Operation (OP-Ausmaß: 1 komplette Resektion, 2 partielle Resektion) und bei weiteren 3/6 zwei weitere Resektionen (OP-Ausmaß: 1 komplette Resektion und bei Rezidiv partielle Resektion, 1 zwei aufeinanderfolgende partielle Resektionen, 1 wiederholte offene Biopsie) durchgeführt.

#### *4.1.2.2.4 Letzter Status und Malignisierung*

Bei 6/65 Beobachtungspatienten wurde im Verlauf bei Progression und Re-OP eine Malignisierung zu einem HGG festgestellt. Die Patienten werden trotz Malignisierung

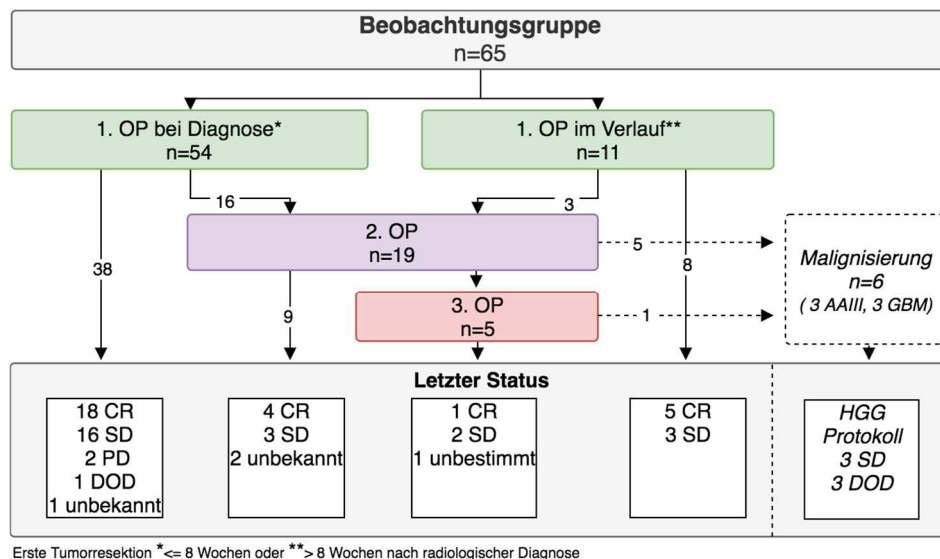


und meist anschließend durchgeführter HGG-Therapie (Chemo-/Radiotherapie) zu den Beobachtungspatienten der SIOP-LGG 2004 Studie gezählt und fließen in die Berechnung des Gesamtüberlebens der Gesamtgruppe mit ein. Die mittlere Zeit von primärer LGG-Diagnose bis Nachweis der Malignisierung zu einem HGG betrug 1,5 Jahre (Range 0,5 – 9 Jahre).

Die zwei beobachteten NF1 Patienten wurden, ohne dass eine Progression vorlag, in kurzem Abstand (ca. 3 u. 6 Monate) nach primärer Tumorresektion (einmal Biopsie und einmal partielle Resektion) ein zweites Mal operiert. In einem Fall erfolgte nach Biopsie eine subtotale Resektion und im anderen Fall erfolgte nach partieller Resektion eine komplette Resektion. Bei beiden lag ein DA vor, einmal im Kleinhirn gelegen und einmal im Okzipitallappen gelegen. Der Status ist bei einem NF1-Patienten eine komplette Remission (CR) und bei dem anderen ist nach Tumor-OP der weitere Status nicht bekannt.

Die mediane Beobachtungszeit dieser Gruppe beträgt 8,16 Jahre (0,29-13,93 Jahre). 4/65 sind an der Tumorerkrankung verstorben (3/6 nach Malignisierung). Von den 61/65 überlebenden Patienten ist der letzte Status für 28/61 eine komplette Remission (CR), für 27/61 eine stabile Resterkrankung (SD), bei 2 Patienten eine Tumorprogression (PD), und bei 4/61 ist der letzte Status nicht bekannt.

Bei 9 überlebenden Beobachtungspatienten von 24 bei denen im Verlauf eine Progression auftrat, hatten 4/9 die erste diagnosegebende Resektion erhalten, 3/9 hatten ohne weitere Maßnahme eine spontane Tumorstabilisierung (2/3 initial subtotale Resektion, 1/3 partielle Resektion) und 2/9 waren progredient und das weitere Vorgehen noch nicht bekannt. Der Verlauf wird in Abb.10 zusammenfassend dargestellt.



**Abbildung 8 – Beobachtungsgruppe DG2**

#### 4.1.2.3 Chemotherapiegruppe

Eine primäre Chemotherapie erhielten 18 Patienten.

- 2/18 Patienten erhielten auf Entscheidung der behandelnden Klinik eine Chemotherapie mit Temozolomid.
- Sechs der 18 Patienten dieser Gruppe wurden randomisiert der Standardinduktionstherapie (5/6 Kontrollarm) oder der intensivierten Induktionstherapie zugewiesen (1/6 Prüfarm).
- Bei 10/16 wurde aus verschiedenen Gründen keine Randomisierung durchgeführt. (2/10 NF1, 2/10 Klinikentscheid, 3/10 Elternwunsch, 1/10 Therapiebeginn nach Ende Randomisierungsphase, 1/10 Chemotherapiebeginn vor Studienmeldung, 1/10 NF1 Status bei Diagnose nicht geklärt). Zwei von diesen 10 Patienten erhielten einmal auf Wunsch der Eltern und einmal nach Entscheidung der Klinik ohne vorherige Randomisierung die intensivierte Induktionstherapie.
- Letztendlich erhielten 13/16 Patienten die Standard-Induktionstherapie und 3/16 die intensivierte Induktion. Beide NF1 Patienten dieser Gruppe erhielten die Standardinduktion mit Vincristin und Carboplatin.

Als Indikation zur Chemotherapie wurden schwerwiegende neurologische Symptome bei 10/18, eine radiologische Progression bei 4/18 und bei 2/18 eine radiologische Progression mit neuen schwerwiegenden neurologischen Symptomen angegeben. Bei

2/18 Patienten war die Therapieindikation nicht benannt bzw. nicht protokollkonform mit Temozolomid.

#### *4.1.2.3.1 Tumorlokalisation und Resektion*

Im Unterschied zur Beobachtungsgruppe war die Tumorlokalisation der Chemotherapiepatienten nahezu gleichmäßig verteilt über zerebralen Hemisphären (4/18), SML (6/18), Hirnstamm (5/18) und Rückenmark (3/18). Kein Patient mit DG2 des Kleinhirns erhielt eine primäre Chemotherapie.

Bei 14 der 18 Chemotherapiepatienten war die Tumoroperation innerhalb von 30 Tagen nach der bildgebenden Diagnose erfolgt, bei den restlichen 4 lag dazwischen ein Intervall von 1,8 bis 5 Monaten (Median 3 Monate). Der Anteil an Patienten mit einer primären Biopsie lag mit 14/18 über dem der Beobachtungsgruppe (15/65) und war vergleichbar mit dem der Radiotherapiegruppe (12/17). Bei 1/18 war eine komplette und bei 3/18 eine partielle Resektion erfolgt. Die Verteilung der Histologie unterschied sich nicht wesentlich von der Gesamtgruppe mit 15/18 DA, 2/18 OA und 1/18 ODG.

Die Zeit von erster Operation bis Beginn der primären Chemotherapie betrug im Median 1,4 Monate (Range 10 Tage - 5,6 Jahre). Das mediane Alter bei Therapiebeginn lag bei 4,25 Jahren (Range 1,4 - 18,2 Jahre; 13/18 <8 und 5/18 ≥8 vollendete Lebensjahre). Bei zwei Patienten war die Therapie zu Beginn des 19. Lebensjahres begonnen worden (Alter bei Diagnose 12,5 und 16 Jahre, Alter bei Therapiebeginn 18,0 und 18,2 Jahre).

#### *4.1.2.3.2 Therapieansprechen*

Zur Therapiewoche 24 (Responsebeurteilung Woche 24) war bei 2/18 ein Rückgang des Tumorzvolumens von über 50% zu verzeichnen (partial response, PR) und bei 10/18 bestand eine Krankheitsstabilisierung (stable disease, SD). In 2/18 Fällen kam es zu einer Progression (progressive disease, PD) zu Woche 24 und bei 3 Patienten lag aus verschiedenen Gründen keine Beurteilung des Therapieansprechens vor (1/3 innerhalb von 4 Tagen nach Therapiebeginn verstorben, 1/3 Tumorprogression und Therapieabbruch bereits nach 6 Wochen, bei 1/3 Patienten wurde nach 7 Wochen die Chemotherapie auf eine Polychemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid (PEI-Schema (101)) umgestellt aufgrund zunehmender Frequenz von Krampfanfällen). Damit

lag bei 12/15 bewertbaren DG2 ein radiologisch nachweisbares Ansprechen auf die primäre Chemotherapie mit Vincristin/Carboplatin ohne oder mit Etoposid vor.

Zur Therapiewoche 54 erfolgte bei 12/15 bewertbaren DG2 eine Beurteilung des Therapieansprechens. Bei 2/12 lag weiterhin eine Tumorverkleinerung von >50% vor (PR), bei 9/12 eine unveränderte Tumorgroße (SD) und bei 1/12 hatte sich eine Tumorprogression (PD) entwickelt. Bei 10/15 Chemotherapiepatienten wurde die primäre Chemotherapie planmäßig beendet und zu Woche 85 konnte die Tumorentwicklung abschließend bewertet werden. Bei 1/10 war es zu einer weiteren signifikanten Tumorverkleinerung (PR) gekommen, 6/10 LGG waren in ihrer Größe unverändert (SD) und in 3/10 Fällen war das Gliom progredient (PD).

Ein Patient verstarb bereits 4 Tage nach Therapiebeginn an den Auswirkungen des DG2 ohne Zusammenhang mit der begonnenen Chemotherapie. Bei 14 der übrigen 17 Patienten entwickelte sich im Verlauf des Beobachtungszeitraumes eine Tumorprogression, 3/17 wurden nach primärer Chemotherapie beobachtet.

#### *4.1.2.3.3 Hypersensitivitätsreaktionen auf Carboplatin*

Bei 3/16 Patienten trat eine Hypersensitivitätsreaktion auf Carboplatin auf, es erfolgte jeweils die Umstellung auf die alternative Konsolidierung. Zusätzlich erhielt 1/16 Patienten nach früher Progression die alternative Konsolidierung.

#### *4.1.2.3.4 Folgetherapien*

Bei 2/14 überlebenden Patienten mit einer Tumorprogression nach oder unter erster Chemotherapie erfolgte nach Progression zunächst eine Probebiopsie und anschließend eine nicht-chirurgische Folgetherapie (1 Chemo-/ 1 Radiotherapie s.u.).

Bei 14 Patienten erfolgten eine oder mehrere nicht-chirurgische Folgetherapien.

- In 6/14 Fällen wurde nach Progression eine weitere Chemotherapie (1 Procarbazin, Lomustin und Vincristin (PCV-Schema (102)) nach Re-OP, 1 Vinblastin, 1 PEI-Schema, 2 alternative Konsolidierung, 1 erneut Vincristin und Carboplatin) begonnen.
  - Bei einem Patienten, der als Folgetherapie die alternative Konsolidierung erhalten hatte, erfolgte nach erneuter Progression eine subtotale Resektion. Histologisch wurde eine Malignisierung zu einem AAIII festgestellt, an dem der Patient in der Folge verstarb.

- Bei 1/6 Patienten erfolgte nach Folgetherapie mit dem PEI-Schema eine weitere Chemotherapie mit Carboplatin und Etoposid. Bei Verschlechterung des klinischen Zustands erfolgte ein individueller Heilversuch mit einer Antikörper-Therapie (OSAG 101-Protokoll: Nimotuzumab (72)). Der Patient verstarb schließlich an der Tumorerkrankung.
- Bei 2/6 folgte auf die zweite Chemotherapie eine konventionelle Radiotherapie, ein Patient verstarb am Primärtumor und bei dem zweiten Patienten wurde schließlich eine komplette Resektion nach wiederholter Progression durchgeführt.
- In den übrigen Fällen (8/14) folgte auf die primäre Chemotherapie eine Radiotherapie (7/8 konventionelle Bestrahlung, 1/8 Protonentherapie). Bei 4/8 bestand in der Folge eine stabile Resterkrankung (SD) ohne weitere Therapiemaßnahmen. Bei 1/8 erfolgte nach erneuter Progression eine partielle Re-OP und das Gliom war daraufhin stabil in seiner Größe. Bei 1/8 Patienten erfolgte nach erneuter Progression eine Implantation eines Jod<sup>125</sup>-Seed. In der dabei gewonnenen Biopsie wurde eine Malignisierung zu einem HGG festgestellt und der Patient verstarb am Primärtumor. Die zwei übrigen Patienten erhielten nach primärer Chemotherapie und darauffolgender Radiotherapie eine erneute Chemotherapie mit Vinblastin.
  - Bei einem dieser beiden Patienten wurde vor Radiotherapie eine Biopsie durchgeführt und nach erneuten Progressionen im Verlauf die Vinblastin Therapie zweimalig durchgeführt.
  - Bei dem zweiten Patienten war nach Diagnosestellung eine komplette Resektion erfolgt, die nach erstem Rezidiv wiederholt wurde. Bei erneutem Rezidiv war eine erste Chemotherapie nach Protokoll durchgeführt worden und anschließend nach erneutem Tumorwachstum eine Folge-Radiotherapie erfolgt. Im Verlauf kam es wieder zu einer Progression und eine Folge-Chemotherapie wurde mit Vinblastin begonnen. Nach wiederholter Progression erfolgte eine partielle Tumorsektion und es wurde ein HGG festgestellt. Der Patient verstarb schließlich durch den malignisierten Gliom.

#### *4.1.2.3.5 Letzter Status und Malignisierung*

Insgesamt wurde bei 3/18 Patienten in der Chemotherapiegruppe eine Malignisierung zu einem HGG nachgewiesen (1 AAI, 2 GBM). Die mittlere Zeit von primärer LGG-Diagnose bis Nachweis der Malignisierung zu einem HGG betrug 5,0 Jahre (Range 1,2 – 10,60 Jahre). 2/3 Patienten hatten im Verlauf vor Malignisierung eine konventionelle Radiotherapie erhalten (Mediane Zeit vom Ende der Radiotherapie bis Malignisierung 2,3 Jahre). 2/3 Patienten mit malignisierten Gliom sind verstorben.

Die Beobachtungszeit von Diagnose bis zum letzten Follow-UP betrug im Median 8 Jahre (Range 0,04-14,9 Jahre). Insgesamt verstarben 5/18 Chemotherapiepatienten im Beobachtungszeitraum, in allen Fällen war die Tumorerkrankung die Todesursache. Der letzte Status war für die 13/18 überlebenden Chemotherapiepatienten bei 1/13 eine komplette Remission (CR), bei 11/13 eine stabile Resterkrankung (SD), und bei 1/13 eine Tumorprogression (PD). Die zwei Patienten mit NF1 mit primärer Chemotherapie sind in stabiler Erkrankungssituation, wobei einer der beiden eine Progression während der primären Chemotherapie erlitt. Die Therapie mit Vincristin und Carboplatin wurde zunächst fortgeführt, nach Auftreten schwerer neurologischer Symptome auf Vinblastin umgesetzt und der Patient anschließend nochmals operiert.

Der Verlauf aller 18 Patienten wird in Abb.10 zusammenfassend dargestellt.



Gliom («suitable for brachytherapy»). Bei dem Patienten mit Protonentherapie war die Therapie aufgrund des Drängens der Eltern begonnen worden. Bei keinem der NF1 Patienten erfolgte eine Radiotherapie

#### *4.1.2.4.2 Tumorlokalisation und Resektion*

Die meisten Tumoren in dieser Gruppe waren in der SML gelegen (7/17), davon 2/7 im Thalamus (1/2 bithalamisch), 1/7 im Bereich der Sehbahn (Chiasma und Tractus opticus) und 4/7 im Bereich des Mittelhirns (2 Hirnschenkel, 2 Tectum). 3/17 waren in den zerebralen Hemisphären gelegen, 1/17 im Kleinhirn, 3/17 im Hirnstamm (2/3 Pons, 1/3 Medulla oblongata) und 3/17 waren spinale DG2.

Bei allen 17 Radiotherapiepatienten war die Tumoroperation innerhalb von 30 Tagen nach der bildgebenden Diagnose erfolgt. Das Resektionsausmaß war in der Mehrheit der Fälle eine Biopsie (12/17; 2/12 offene Biopsie, 10/12 stereotaktische Biopsie), gefolgt von einer partiellen Resektion (4/17) und einer subtotalen Resektion (1/17). In dieser Gruppe war bei keinem Patienten initial eine komplette Resektion erfolgt. Die hauptsächliche histologische Diagnose waren DA (16/17) und in 1/17 Fällen ein OA.

Die Zeit von erster Operation bis Beginn der primären Radiotherapie betrug im Median 2,8 Monate (Range 0 Tage – 12,5 Jahre). Das mediane Alter bei Therapiebeginn lag bei 13,0 Jahren (Range 4,9 – 17,8 Jahre; 2/18 <8 und 15/18  $\geq$ 8 vollendete Lebensjahre). Eine Radiotherapie im Alter von <8 Jahren (siehe Abb. 2 Behandlungsalgorithmus und Stratifizierung) wurde bei einem Patienten als Protonentherapie begonnen (Elternentscheid, Alter 7,9 Jahre) und bei dem anderen wurde eine Jod<sup>125</sup>-Seed Implantation vorgenommen (Therapieindikation bei Ponstumor und Möglichkeit einer Brachytherapie, Alter 4,9 Jahre).

#### *4.1.2.4.3 Therapieansprechen*

Für die Beurteilung des Therapieansprechens zur Woche 24 lagen bei 15/17 Daten vor, bei 2/17 lagen für diesen Zeitpunkt keine MRT Aufnahmen vor. Bei 1/15 kam es zu einer kompletten Remission ohne radiologische Nachweis eines residuellen Tumors (CR), bei 5/15 konnte ein Rückgang des Tumolvolumens von über 50% (PR) dokumentiert werden, bei 3/15 war eine Tumorverkleinerung von mindestens 25% feststellbar und bei 5/15 bestand eine Krankheitsstabilisierung (SD) und in 1/15 Fällen ist die Beurteilung des



Therapieansprechens durch simultane Antikörpertherapie mit Nimotuzumab (OSAG 101-Protokoll) eingeschränkt. Damit lag bei 14/15 Patienten ein protokollgemäßes Ansprechen auf die primäre Radiotherapie (CR/PR/SD) vor.

In Therapiewoche 54 lagen von 14/16 Patienten Daten für eine Beurteilung des Therapieansprechens vor. Bei 1/14 bestand weiterhin die komplette Remission (CR), bei 3/14 eine Tumorverkleinerung von  $>50\%$  (PR), bei 1/14 eine Tumorverkleinerung von  $\geq 25\%$  (OR), bei 6/14 eine unveränderte Tumorgroße (SD) und bei 2/14 eine Tumorprogression (PD). Für 1/14 konnte keine Beurteilung des Status erfolgen. Bei diesem Patienten war in Woche 24 durch die Referenzradiologie eine Tumorverkleinerung gesehen worden (OR), in der behandelnden Klinik wurde jedoch nach radiologischen Kriterien eine Progression mit Malignisierung vermutet und eine Chemotherapie mit Temozolomid begonnen (Letzter Status). Für die 2/16 Patienten ohne Daten zum Therapieansprechen zur Woche 54 lagen keine MRT-Aufnahmen zur Responsebeurteilung vor. Patient mit ID 40 (siehe oben), bei dem parallel zur Radiotherapie eine Antikörpertherapie begonnen wurde erhielt eine Therapie mit Temozolomid und verstarb kurz nach Beginn dieses Therapieversuchs (Zeit von Bestrahlungsende bis Tod 6,9 Monate).

In der Staginguntersuchung zu Woche 85 (12/16 verfügbare Daten) zeigte ein Patient (1/12) eine fortbestehende vollständige Remission (CR), 4/12 eine weitere signifikante Tumorverkleinerung (PR), 1/12 eine Tumorverkleinerung von  $\geq 25\%$ , 5/12 waren in ihrer Größe unverändert (SD) und in 1/17 Fällen war das Gliom progredient (PD). Für die übrigen 4/16 Patienten konnte kein Ansprechen zu Woche 85 bestimmt werden. 3/4 Patienten ohne Beurteilung des Therapieansprechens zu Woche 85 waren bereits im Verlauf durch die Tumorerkrankung verstorben und ein Patient hatte eine Chemotherapie mit Temozolomid erhalten, ohne dass eine Studienindikation bestanden hatte (siehe oben).

#### *4.1.2.4.4 Folgetherapien*

Bei 5/17 Patienten trat im Verlauf nach Abschluss der Radiotherapie ein Ereignis im Sinne einer Tumorprogression auf.

- Bei 4/5 wurde nach Tumorprogression eine Chemotherapie begonnen. In 2/4 Fällen erfolgte eine Chemotherapie nach Studien-Protokoll mit Vincristin und Carboplatin. Bei einem von diesen wurde nach erneuter Progression unter

Therapie eine alternative Konsolidierungstherapie begonnen und bei erneutem Progress eine partielle Resektion durchgeführt. Bei dem anderen wurde nach erneuter Progression eine Malignisierung in Form einer Gliomatosis Cerebri diagnostiziert und eine Therapie nach HGG-Protokoll begonnen, der Patient verstarb schließlich durch den Tumor. Die übrigen 2/4 erhielten eine weitere Therapie mit Temozolomid. Bei einem von diesen war die Progression nach Radiotherapie nicht bestätigt worden durch die Referenzradiologie und es lag somit keine studienkonforme Therapieindikation vor. Eine weitere Progression trat nicht auf. Bei dem zweiten Patienten kam es nach Temozolomidtherapie zu einer erneuten Tumorprogression und es wurde eine Kombinationschemotherapie mit Cyclophosphamid, Etoposid und Bevacizumab durchgeführt. Der Patient verstarb schließlich durch den Primärtumor (Ponsgliom).

- 1/5 Patienten erhielt parallel zur primären Radiotherapie eine Antikörpertherapie mit Nimotuzumab (103) und der Patient verstarb nach weiterer »salvage« Therapie mit Temozolomid am Primärtumor.

Bei 1/17 wurde durch die behandelnde Klinik in einem Verlaufs-MRT eine Progression festgestellt und eine Folgetherapie mit Temozolomid begonnen. Referenzradiologisch wurde die Tumorprogression nicht bestätigt (letzter Status SD).

#### *4.1.2.4.5 Letzter Status und Malignisierung*

In 2/17 Fällen entwickelte sich im Verlauf das radiologische Bild einer als HGG einzustufenden Gliomatose. In einem Fall wurde eine Gliomatosis cerebri im Verlauf diagnostiziert, im anderen Fall wurde bei neu aufgetretener, deutlicher, fokaler Kontrastmittelaufnahme bei Durchsicht aller Voraufnahmen retrospektiv ebenfalls eine Gliomatosis cerebri beschrieben.

Bei 1/17 Patienten lag ein DA im Bereich der Pons, mit Einbeziehung des Mittelhirns, des Thalamus und einer Kleinhirnhemisphäre, vor.

Alle diese 3 Patienten mit einer Malignisierung zu einem HGG, bzw. retrospektiv bereits bestehendem HGG, verstarben durch den Primärtumor. Die mittlere Zeit von Diagnose bzw. Radiotherapieende bis zur histologischen oder radiologischen Diagnose eines HGG, betrug für 2/3 Patienten (ohne den Patienten mit DIPG) 1,6 und 1,3 Jahre (Range 1,2 – 1,9 Jahre und 0,8 – 1,7 Jahre).

Insgesamt verstarben 4/17 Radiotherapiepatienten (3/4 nach Malignisierung zu einem HGG, 1/4 nach Radiotherapie und Antikörpertherapie und Temozolomid) im Beobachtungszeitraum, in allen Fällen war die Todesursache die Tumorerkrankung.

Die Beobachtungszeit von Diagnose bis zum letzten Follow-UP betrug im Median 9 Jahre (Range 0,6-25,4 Jahre). Der letzte Status für die Radiotherapiepatienten war bei 4/17 Fällen CR, bei 9/17 SD und 4/17 DOD. Der Verlauf wird in Abb.10 zusammenfassend dargestellt.

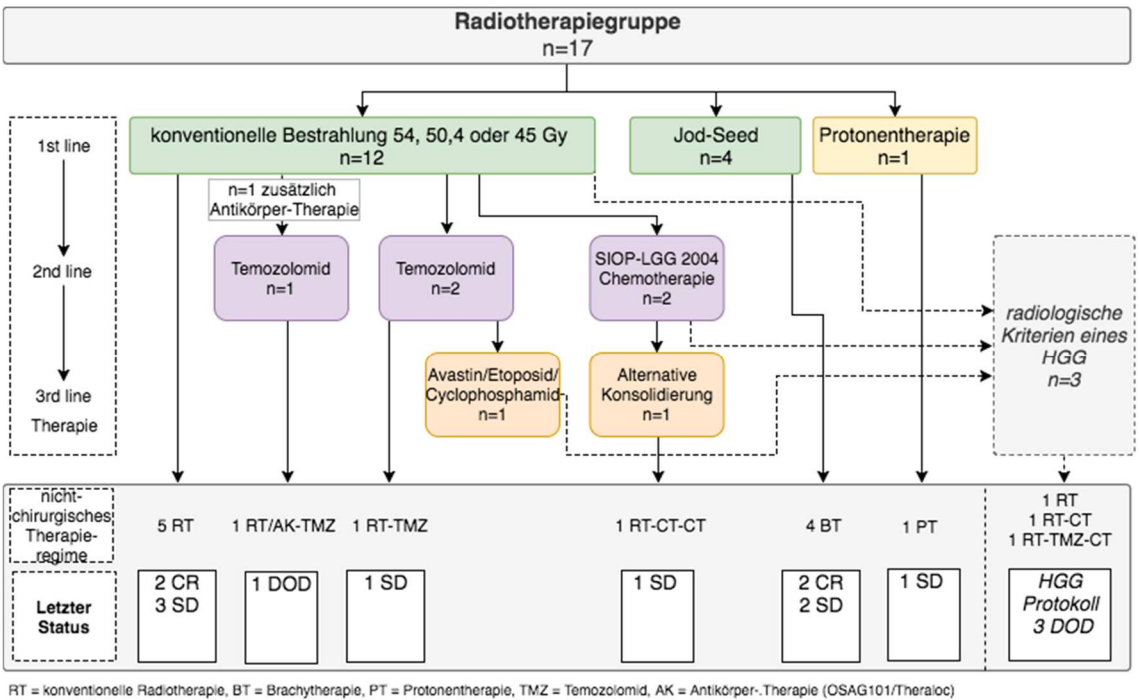


Abbildung 10 - Radiotherapiegruppe DG2 (ohne Re-OPs)

**Tabelle 14 - Basisdaten -Therapiepatienten DG2**

Kriterien	Chemotherapie (n=18)	Radiotherapie (n=17)
<b>Alter bei Therapiebeginn (Jahre)</b>		
Median	4,7	13
Range	1,4-18,2	4,9-17,8
<b>Intervall Diagnose bis Beginn nicht-chirurgische Therapie (Monate; Median, Range):</b>	21,6 (0,6- 93,8)	8,6 (1,0-163,6)
< 3 Monate	2 (11,1%)	5 (29,4%)
≥ 3 Monate	16 (88,9%)	12 (70,6%)
<b>Therapieindikation</b>		
schwere Symptome (neurologische Symptome, Sehverschlechterung)	10 (55,6%)	7 (41,2%)
radiologische Progression	4 (22,2%)	7 (41,2%)
schwere Symptome und radiologische Progression	2 (11,1%)	1 (5,9%)
keine protokollgemäße Indikation/ keine Angabe	2 (11,1%)	1 (5,9%)
»Suitable for Brachytherapy«	-	1 (5,9%)
<b>Anzahl der Re-OPs (Median, Range)</b>	2 (1-3)	1 (1-3)
<b>Anzahl Patienten mit Re-OP</b>		
0	8 (44,4%)	10 (58,8%)
1	7 (38,9%)	5 (29,4%)
2	3 (16,7%)	2 (11,8%)
<b>Response Woche 24</b>		
CR	0	1 (5,9%)
PR	3 (16,7%)	5 (29,4%)
OR	0	3 (17,6%)
SD	10 (55,6%)	5 (29,4%)
PD	2 (11,1%)	0
unbestimmbar/unbekannt	3 (16,7%)	3 (17,6%)
<b>Best response</b>		
CR	0	4 (23,5%)
PR	4 (22,2%)	5 (29,4%)
OR	0	2 (11,8%)
SD	10 (55,6%)	5 (29,4%)
PD	3 (16,7%)	1 (5,9%)
verstorben (tumorbedingt, DOD)	1 (5,6%)	0
<b>Progression nach 1. Therapie (PFS-Event)</b>	15 (83,3%)	5 (29,4%)
<b>Anzahl Folgetherapien (Median, Range) (ohne HGG Therapien)</b>	2 (1-4)	1 (1-3)
1	4 (22,2%)	13 (76,5%)
2	8 (44,4%)	2 (11,8%)
3	5 (27,8%)	2 (11,8%)
4	1 (5,6%)	0
<b>Zeit Diagnose bis Versterben (Median, Range) in Jahren</b>	2,1 (0-3,5)	2,6 (0,6-5,4)
<b>Zeit Beginn 1. Therapie bis Versterben (Median, Range) in Monaten</b>	23,1 (0,1-28,0)	30,3 (6,9-69,6)

### 4.1.3 Überlebensanalyse und Therapieansprechen

#### 4.1.3.1 Overall Survival

Die mediane Beobachtungszeit der Gesamtkohorte der DG2 beträgt 8,31 Jahre (Range 0,04 - 25,36 Jahre). In der Nachbeobachtungszeit sind 13 Patienten verstorben. Das OS beträgt nach 5 Jahren  $89,6\% \pm 3,1\%$  (Standardfehler, SE) und nach 10 Jahren  $84,6\% \pm 4,1\%$ .

Es erfolgte zusätzlich eine Analyse des OS nach Geschlecht, Altersgruppe, Lokalisation, primärem Resektionsausmaß, Histologie, größtem Durchmesser bei Diagnose und KM-Aufnahme bei Diagnose (Abb. 11, 12 A bis G und Tab. 15). Lediglich für die Lokalisation (Abb. 12 C) und das OP-Ausmaß (Abb. 12 D) ergeben sich relevante Unterschiede zwischen den Untergruppen. Patienten mit Hirnstammgliom haben ein schlechteres OS mit  $81,8\% \pm 11,6\%$  nach 5 und  $60,6\% \pm 15,7\%$  nach 10 Jahren. Und die Patienten, bei denen in der ersten OP nach Diagnose lediglich eine Biopsie erfolgte, zeigen ein schlechteres OS mit  $75,1\% \pm 6,8\%$  nach 5 und  $72,5 \pm 7,1\%$  nach 10 Jahren.

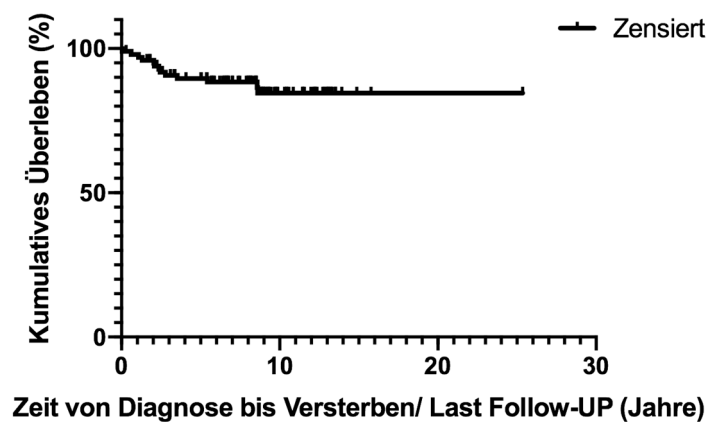
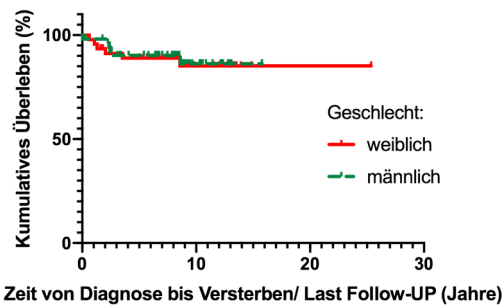
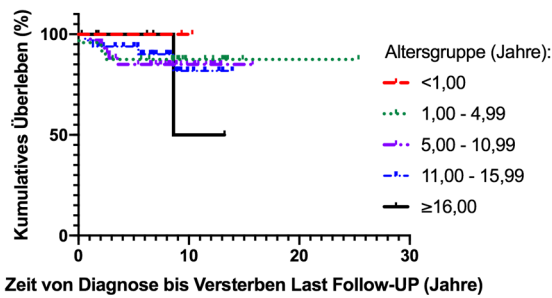


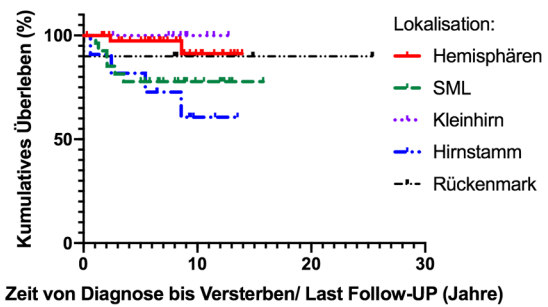
Abbildung 11 - Overall Survival - Gesamtgruppe DG2 (Kaplan-Meier-Kurve)



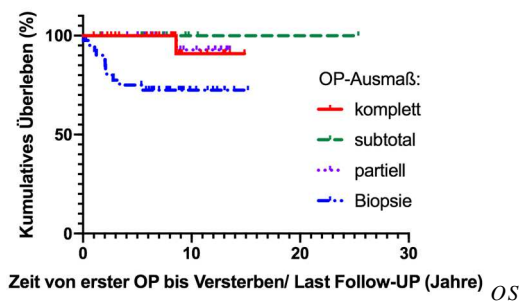
A) OS nach Geschlecht - Log-Rank-Test:  $p=0,829$



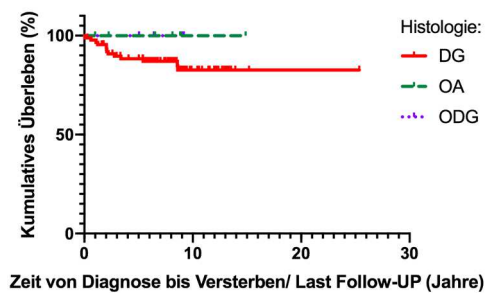
B) OS nach Alter - Log-Rank-Test:  $p=0,963$



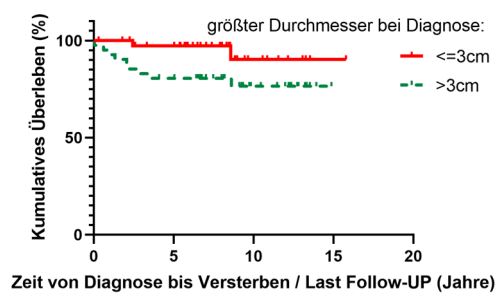
C) OS nach Lokalisation - Log-Rank-Test:  $p=0,042$



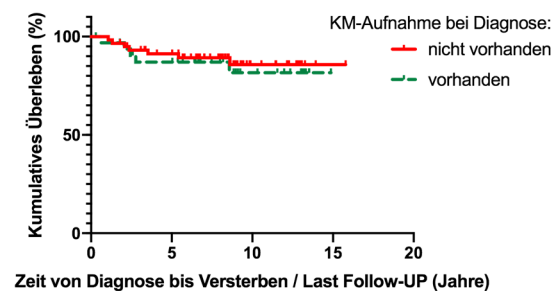
D) nach OP Ausmaß - Log-Rank-Test:  $p=0,008$



E) OS nach Histologie - Log-Rank-Test:  $p=0,449$



F) OS nach Durchmesser - Log-Rank-Test:  $p=0,048$



G) OS KM-Aufnahme - Log-Rank-Test:  $p=0,693$

## Abbildung 12 A bis G - Overall Survival - Untergruppen DG2 (Kaplan-Meier-Kurve)

(Das OS in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß wurde vom Datum der primären chirurgischen Intervention bis zum letzten Follow-UP bzw. Tod des Patienten berechnet. Für die übrigen Analysen wurde das OS ab dem Diagnosedatum berechnet.)

#### 4.1.3.2 Event-Free-Survival

Im Beobachtungszeitraum trat bei 60/100 Patienten der Gesamtkohorte ein erstes Ereignis (EFS-Event) gemäß Protokolldefinition auf: Tumorprogression (39/60), Beginn einer primären nicht-chirurgischen Therapie (20/60) oder Tod (1/60). Das EFS beträgt nach 5 Jahren  $44,9\% \pm 5,2\%$  und nach 10 Jahren  $35,5\% \pm 6,2\%$ . Es erfolgte zusätzlich eine Analyse des EFS unter Berücksichtigung von Geschlecht, Altersgruppe, Lokalisation, primärem Resektionsausmaß, Histologie, größtem Durchmesser bei Diagnose und KM-Aufnahme bei Diagnose (Abb. 13, 14 A bis G und Tab. 15). Für das EFS ergeben sich für die Lokalisation (Abb. 14 C), das OP-Ausmaß (Abb. 14 D), den Tumordurchmesser (Abb. 14 F) und die KM-Aufnahme (Abb. 14 G) relevante Unterschiede zwischen den Untergruppen. Patienten mit Hirnstammgliom haben ein besonders niedriges EFS von nur  $9,1 \pm 8,7\%$  nach 5 Jahren. Die Patienten, bei welchen in der ersten OP nach Diagnose nur eine Biopsie durchgeführt wurde, haben gehäufte Ereignisse und zeigen nach 5 Jahren ein ungünstiges EFS von  $18,9\% \pm 6,4\%$ . Und DG2 mit einem größten Durchmesser bei Diagnose von  $>3$  cm zeigen ein ungünstigeres 5-Jahres EFS mit  $24,5\% \pm 8,2\%$  verglichen mit  $49,4\% \pm 7,2\%$ . Ist eine KM-Aufnahme bei Diagnose vorhanden, liegt das 5-Jahres EFS mit  $31,0\% \pm 8,3\%$  unter der Gruppe ohne KM-Aufnahme mit  $46,8\% \pm 6,8\%$ .

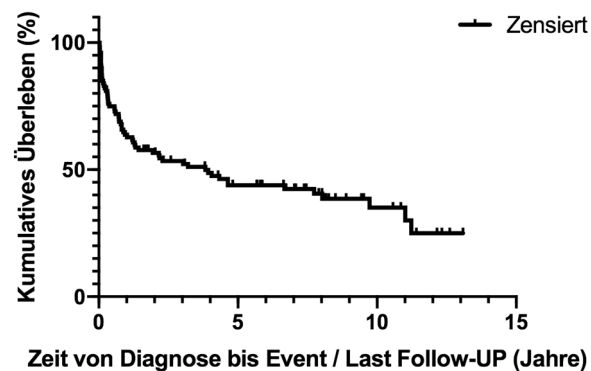
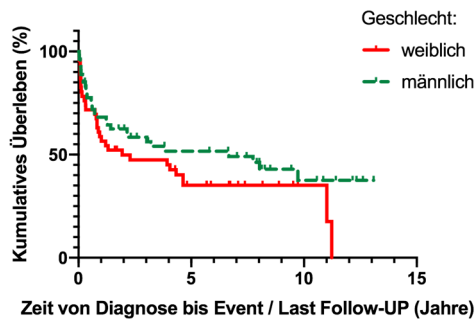
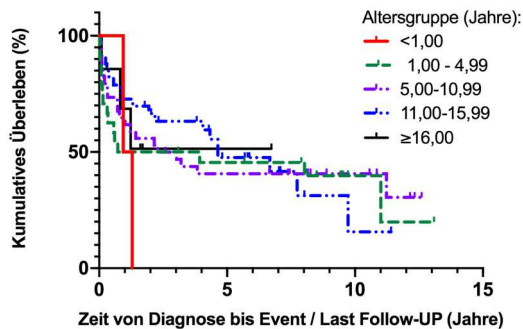


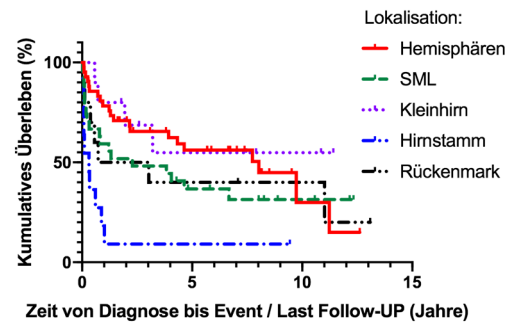
Abbildung 13 - Event-Free-Survival - Gesamtgruppe DG2 (Kaplan-Meier-Kurve)



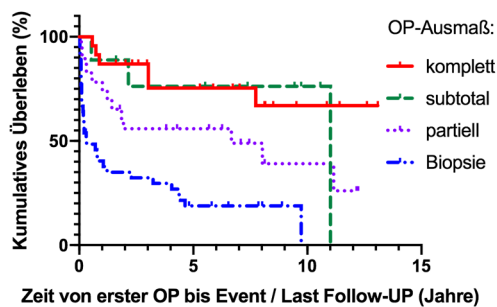
A) EFS nach Geschlecht - Log-Rank-Test:  $p=0.149$



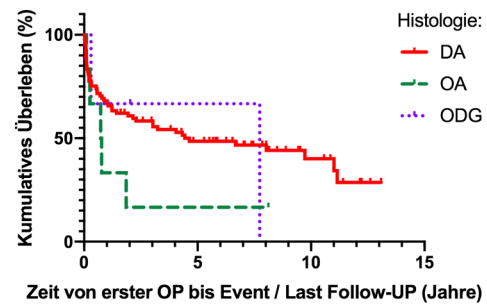
B) EFS nach Altersgruppen - Log-Rank-Test:  $p=0,818$



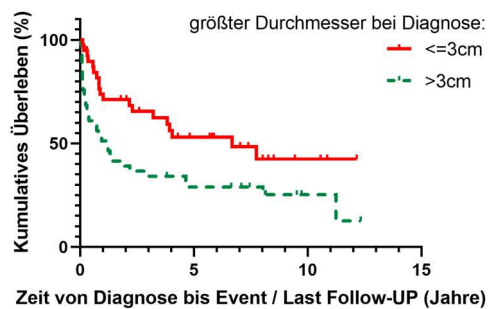
C) EFS nach Lokalisation - Log-Rank-Test:  $p<0,001$



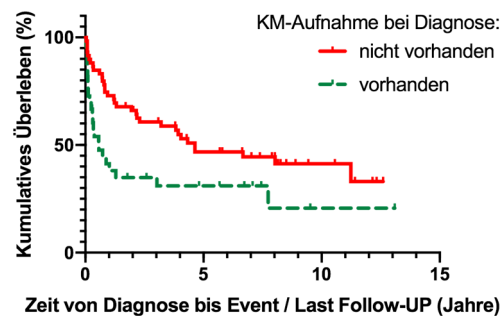
D) EFS OP-Ausmaß - Log-Rank-Test:  $p<0,0001$



E) EFS Histologie - Log-Rank-Test:  $p=0.262$



F) EFS größter Durchmesser - Log-Rank-Test:  $p=0,013$



G) EFS KM-Aufnahme - Log-Rank-Test:  $p=0,011$

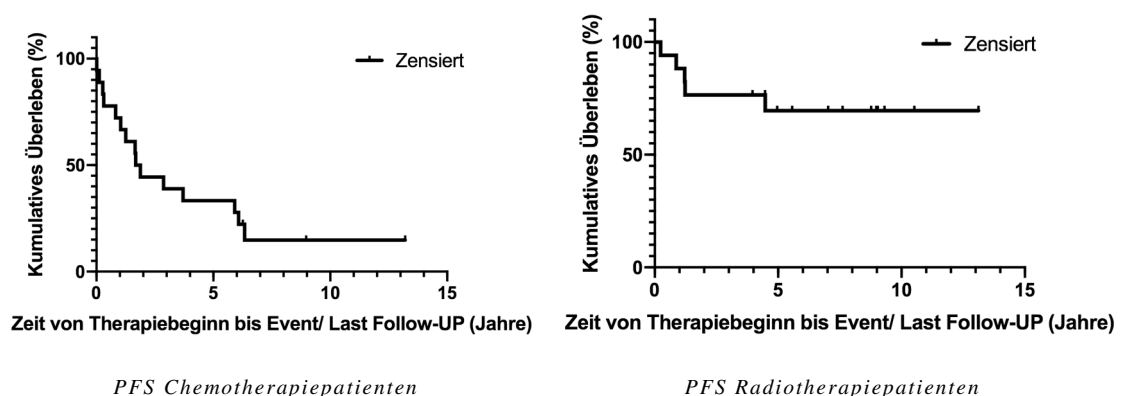
#### Abbildung 14 A bis G - Event Free Survival - Gesamtkohorte DG2 (Kaplan-Meier-Kurve)

(Das EFS wurde für das Resektionsausmaß vom Datum der primären OP bis zum letzten Follow-UP bzw. Tod des Patienten berechnet. Für die übrigen Gruppen wurde das EFS ab dem Diagnosedatum berechnet.)



#### 4.1.3.3 Progression-Free-Survival

Bei den 35 Therapiepatienten traten 20 Ereignisse nach Therapiebeginn im Beobachtungszeitraum auf (19 Tumorprogression und 1 Todesfall). Damit beträgt das PFS nach 5 Jahren für die Chemotherapiepatienten  $33,3\% \pm 11,1\%$  und für Radiotherapiepatienten  $69,5\% \pm 11,5\%$  (Abb.15 und Tab. 15). Der Vergleich des PFS der Radio- und Chemo-Therapiegruppe ist statistisch nicht durchführbar, da die Patienten den beiden Gruppen unter Berücksichtigung unterschiedlicher Kriterien zugeordnet wurden (z.B. Alter, NF1-Status).



**Abbildung 15 – Progression Free Survival – Therapiegruppe DG2 (Kaplan-Meier-Kurve)**

Tabelle 15 - Überlebensanalyse - Gesamtgruppe DG2

Kriterien	Gesamtüberleben (OS)				Ereignisfreies Überleben (EFS)		
	n	5-Jahres OS, %, (±SE)	10-Jahres OS, %, (±SE)	p-Wert (Log-Rank Test)	5-Jahres EFS, %, (±SE)	10-Jahres EFS, %, (±SE)	p-Wert (Log-Rank Test)
<b>Gesamtgruppe DG2</b>	100	89,6 (±3,1)	84,6 (±4,1)		43,8 (±5,2)	35,0 (±5,9)	
<b>Geschlecht</b>				0,829			0,149
<i>weiblich</i>	46	88,9 (±4,7)	85,2 (±5,8)		35,2 (±7,3)	35,2 (±7,3)	
<i>männlich</i>	54	90,3 (±4,1)	86,2 (±5,6)		51,7 (±7,1)	37,5 (±8,3)	
<b>Altersgruppen</b>				0,963			0,818
<i>&lt; 1 Jahr</i>	2	100	100		0	0	
<i>1,00 - 4,99 Jahre</i>	24	87,5 (±6,8)	87,5 (±6,8)		45,5 (±10,2)	39,8 (±10,4)	
<i>5,00 - 10,99 Jahre</i>	34	85,0 (±6,2)	85,0 (±6,2)		40,6 (±8,5)	40,6 (±8,5)	
<i>11,00 - 15,99 Jahre</i>	33	94,0 (±4,2)	81,8 (±9,3)		47,6 (±9,3)	15,6 (±12,5)	
<i>≥ 16,00 Jahre</i>	7	100	50,0 (±35,4)		51,4 (±20,4)	51,4 (±20,4)	
<b>Lokalisation</b>				0,042			0,0007
<i>zerebrale Hemisphären*</i>	42	97,4 (±2,6)	91,3 (±6,4)		56,1 (±8,2)	29,9 (±13,8)	
<i>supratentorielle Mittellinie</i>	27	77,8 (±8,0)	77,8 (±8,0)		36,7 (±9,4)	31,4 (±9,4)	
<i>Kleinhirn</i>	10	100	100		54,9 (±17,2)	54,9 (±17,2)	
<i>Hirnstamm</i>	11	81,8 (±11,6)	60,6 (±15,7)		9,1 (±8,7)	9,1 (±8,7)	
<i>Rückenmark</i>	10	90,0 (±9,5)	90,0 (±9,5)		40,0 (±15,5)	40,0 (±15,5)	
<b>Resektionsausmaß</b>				0,008			<0,0001
<i>komplette Resektion</i>	26	100	90,9 (±8,7)		75,4 (±9,8)	67,0 (±11,7)	
<i>subtotale Resektion</i>	10	100	100		76,2 (±14,8)	76,2 (±14,8)	
<i>partielle Resektion</i>	23	100	92,9 (±6,9)		56,0 (±10,5)	39,1 (±12,6)	
<i>Biopsie</i>	41	75,1 (±6,8)	72,5 (±7,1)		18,9 (±6,4)	0	
<b>Histologie</b>				0,450			0,262
<i>DA</i>	89	88,3 (±3,5)	82,7 (±4,6)		48,6 (±5,6)	40,1 (±6,6)	
<i>OA</i>	7	100	100		16,7 (±15,2)	16,7 (±15,2)	
<i>ODG</i>	4	100	100		66,7 (±27,2)	0	
<b>größter Durchmesser bei Diagnose<sup>°</sup></b>				0,048			0,013
<i>&lt;=3cm</i>	39	97,2 (±2,7)	90,3 (±7,2)		53,0 (±8,4)	42,5 (±9,6)	
<i>&gt;3cm</i>	41	80,5 (±6,2)	76,5 (±7,1)		28,9 (±7,1)	25,3 (±7,1)	
<b>KM-Aufnahme bei Diagnose<sup>#</sup></b>				0,639			0,011
<i>keine vorhanden</i>	59	91,3 (±3,7)	85,7 (±5,3)		46,8 (±6,8)	41,3 (±7,0)	
<i>vorhanden</i>	33	87,1 (±6,0)	81,6 (±7,7)		31,0 (±8,4)	20,7 (±10,1)	
<b>Therapiegruppe</b>					<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>		
					<b>5-Jahres PFS</b>	<b>10-Jahres PFS</b>	
<i>Chemotherapiegruppe</i>	18				33,3 (±11,1)	14,8 (±8,9)	
<i>Radiotherapiegruppe</i>	17				69,5 (±11,4)	69,5 (±11,4)	

\*n=1 Seitenventrikel, SE: Standardfehler, ° n=20 keine Daten zur Tumorgroße, # n=8 keine Daten zum KM-Verhalten

## 4.2 Molekulare Gruppe

Bei 64/100 Studienpatienten mit der histologischen Diagnose eines DG2 konnte am verbliebenen Tumormaterial eine ergänzende molekulargenetische Diagnostik erfolgen (»Molekulare Gruppe«). Von 10 der übrigen 36 Patienten war kein weiteres Material vorhanden und von 26/36 gab es Restmaterial aber der Umfang der Proben war zu gering um weitere molekulargenetische Analysen durchzuführen. Für Gliome aus dem Bereich der Mittellinie (Thalamus, Hirnstamm), bei denen ausreichend Material vorhanden war (17/64), wurde eine Histon-H3.3-K27M-Mutationsanalyse durchgeführt. Bei 19/64 Patienten mit ausreichend Material konnte eine Analyse der DNA-Methylierung erfolgen und bei 20/64 eine zusätzliche Analyse seltener Fusionen (20/64, Auflistung der Fusionen siehe Tab. 23 im Anhang). Bei 2/64 Patienten war nur ausreichend Material für eine immunohistochemische Untersuchung (IHC) verfügbar. In Abb.16 wird der Ablauf der letztendlich durchgeführten Analysen zusammenfassend dargestellt.

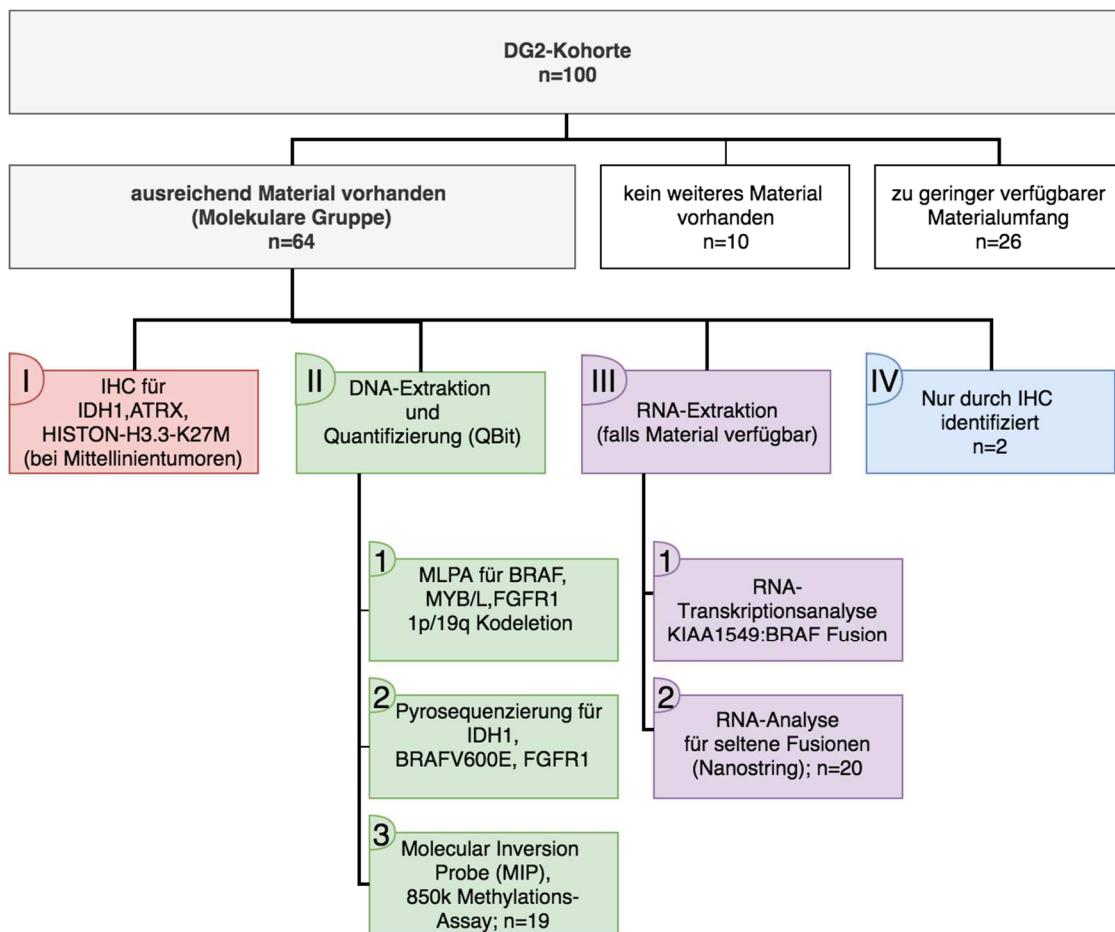


Abbildung 16 – Ablauf molekulargenetische Analyse

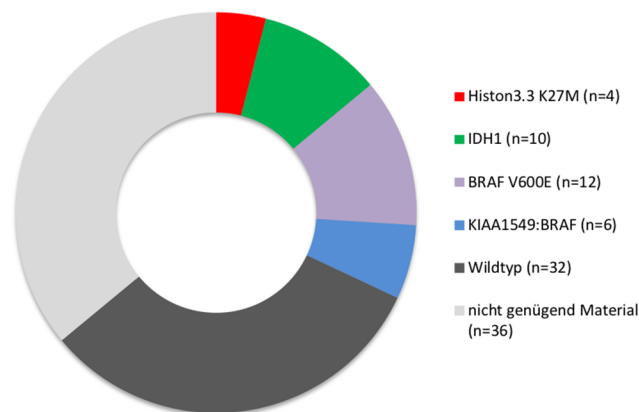
#### 4.2.1 Molekulargenetische Analyse

Die Ergebnisse der molekulargenetischen Analyse werden in Tab. 16 und Abb. 17 dargestellt. Bei 32/64 Tumorproben wurde keine der untersuchten Mutationen gefunden, es handelt sich daher um Patienten mit einem Wildtyp in den jeweiligen Genabschnitten und Chromosomenabschnitten (IDH-H3-BRAF-Wildtyp-Gruppe).

Bei keinem, der auf die jeweilige Mutation hin untersuchten Patienten der »Molekularen Gruppe«, wurde eine MYB/MYBL-Mutation, eine FGFR1-Mutation, ein ATRX-Verlust, eine 1p/19q-Kodeletion nachgewiesen.<sup>3</sup>

**Tabelle 16 – Molekulargenetische Ergebnisse**

<b>Mutation</b>	<b>Nachweis (n)</b>
<b>Histon-H3.3 K27M (Mittellinientumoren)</b>	<b>4</b>
<b>IDH1</b>	<b>10 (2/10 nur durch IHC)</b>
<b>BRAF V600E</b>	<b>12</b>
<b>BRAF-Fusion</b>	<b>6</b>
<b>MYB/MYBL</b>	0
<b>FGFR1</b>	0
<b>ATRX</b>	0
<b>1p/19q</b>	0
<b>abweichender DNA-Methylierungsstatus, SNP<sup>3</sup></b>	-
<b>seltene Fusionen (Tab.23)<sup>3</sup></b>	-



**Abbildung 17 – »Molekulare Gruppe« (n=64) - Nachweis molekularer Veränderungen**

<sup>3</sup> Zum Zeitpunkt der Datenanalyse lagen keine Ergebnisse des DNA-Methylierungsstatus, der Analyse der Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) oder der Analyse von »seltenen Fusionen« (siehe Tab. 23) vor.

## 4.2.2 Charakteristika der Kohorte

Die mediane Beobachtungszeit der Patienten der »Molekularen Gruppe« beträgt 8,5 Jahre (Range: Min 0,04 – Max 14,9 Jahre). Das mediane Alter bei Diagnosestellung betrug 9,1 Jahre (Range: 0,8-17,8 Jahre). Das mediane Alter bei erster Tumoroperation (Probenentnahme für Molekulargenetik) lag bei 9,6 Jahren (Range 0,9 – 17,8 Jahre). Die Verteilung des Diagnosealters der verschiedenen Gruppen wird in Abb. 18 wiedergegeben. Die Patienten mit Nachweis einer IDH1-Mutation im Tumorgewebe sind mit einem Median von 13,1 Jahren am ältesten, die Patienten mit BRAF-Fusion sind die jüngsten. Das Geschlechterverhältnis liegt bei 1:1,5 (weiblich 25/38 männlich). Bei 1 Patienten mit einem Wildtyp für die untersuchten Mutationen war eine Neurofibromatose Typ 1 bekannt. Die Basisdaten der »Molekularen Gruppe« werden in Tab. 18 dargestellt.

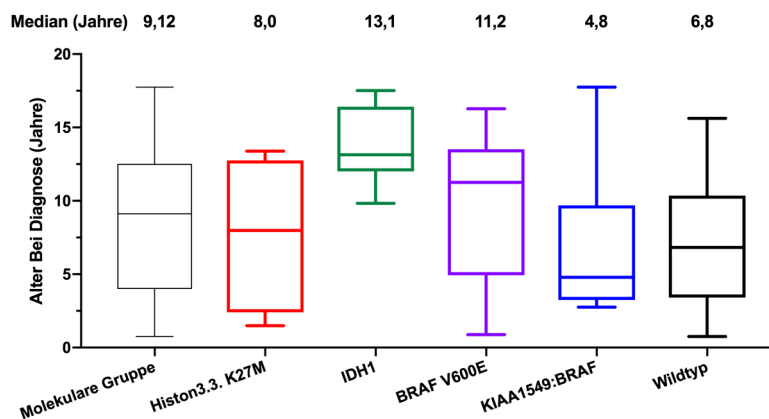
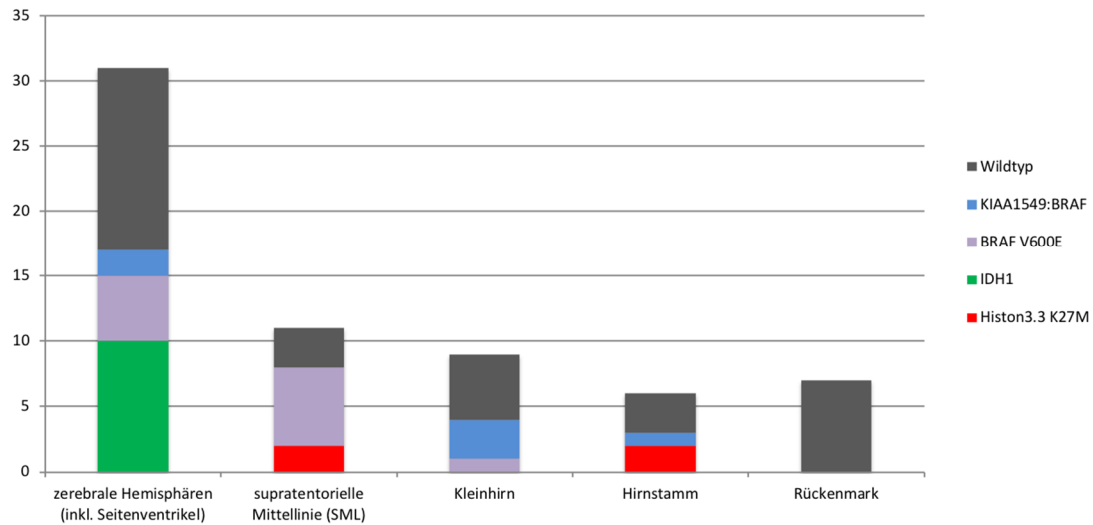


Abbildung 18 – »Molekulare Gruppe« - Alter bei Diagnose

### 4.2.2.1 Lokalisation

Die Verteilung der molekular charakterisierten DG2 auf die ZNS-Lokalisationen entspricht der Gesamtgruppe. Die Verteilung der verschiedenen »Molekularen Gruppen« auf die ZNS-Lokalisationen wird in Abb. 19 dargestellt. Alle DG2 mit IDH1-Mutation sind in den zerebralen Hemisphären (10/31) lokalisiert. Im Bereich der SML sind mit 6/11 vor allem DG2 mit BRAFV600E-Mutation zu finden. Im Kleinhirns finden sich meist Wildtyp-DG2 (5/9), aber auch Tumoren mit einer BRAF-Fusion (3/9). Eine Histon-Mutation wurde bei je 2 Gliomen in der SML (2/11) und im Hirnstamm (2/6) nachgewiesen. Bei Tumoren des Rückenmarks lassen sich keine der untersuchten Mutationen nachweisen, alle DG2 waren dem IDH-H3-BRAF-Wildtyp zuzuordnen (7/7).

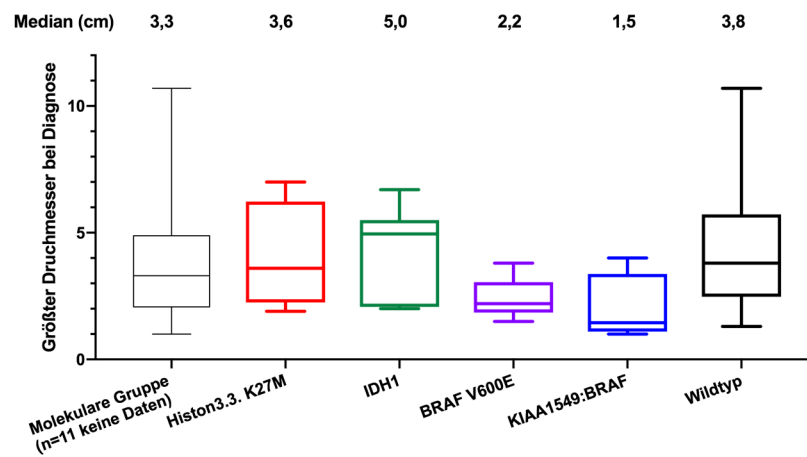
Bei den 2/64 Tumoren mit sekundärer Disseminierung wurden je 1 Mal eine Histon-Mutation (1/4) und ein IDH-H3-BRAF-Wildtyp (1/32) gefunden.



**Abbildung 19 – »Molekulare Gruppe« - Verteilung Lokalisation (Y-Achse: Anzahl)**

#### 4.2.2.2 Größter Durchmesser bei Diagnose

Der anhand der initialen Bildgebung (MRT bei Diagnose) ermittelte größte Durchmesser des Tumors wird als Median für die einzelnen Molekularen Gruppen in Abb. 20 wiedergegeben. In 11/64 Fällen konnte aufgrund des diffusen Wachstumsmusters bzw. fehlender Daten keine Tumorgöße ermittelt werden. Bei 1/32 Patienten der IDH-H3-BRAF-Wildtyp Gruppe lag bei Diagnose ein Gliom mit einer maximalen Ausdehnung von 10,7 cm vor, der Tumor war intramedullär im Bereich des Rückenmarks gelegen und der Patient verstarb kurz nach Diagnose bzw. der Tumoroperation zu Beginn einer Chemotherapie. Die DG2 mit IDH1-Mutation waren in dieser Kohorte mit 5,0 cm im Median am größten und die Gliome mit BRAFV600E-Mutation und BRAF-Fusion waren mit 2,2 cm und 1,5 cm am kleinsten.

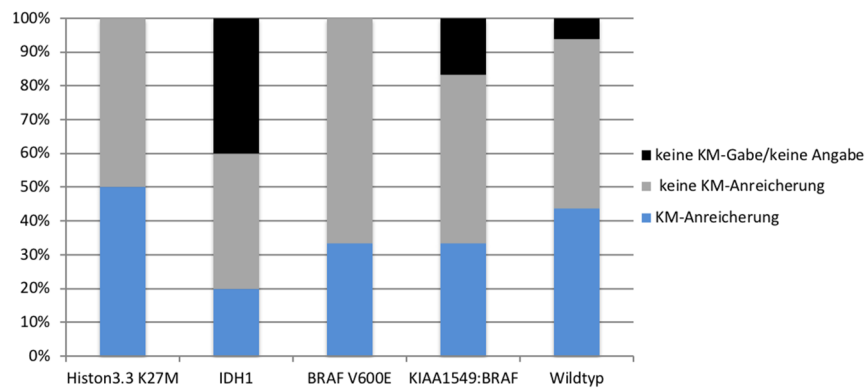


**Abbildung 20 - »Molekulare Gruppe« - größter Durchmesser bei Diagnose**

#### 4.2.2.3 Kontrastmittelverhalten bei Diagnose

Die Eigenschaften der DG2 in der MRT-Bildgebung bei Diagnose, wie das Vorhandensein einer Kontrastmittelanreicherung, die Intensität und Homogenität des Kontrastmittels und das Vorhandensein von Zysten oder eines, den Tumor umgebenden Ödems, werden in den Abb. 21-23 und in der Tab. 17 aufgeschlüsselt in Bezug zu den einzelnen Mutationen wiedergegeben. Für 57/64 Patienten sind Daten über das Kontrastmittelverhalten des Glioms bei Diagnose vorhanden bzw. wurde Kontrastmittel (KM) appliziert. Die Intensität der KM-Anreicherung ist für 23/24 Tumoren mit KM-Aufnahme bekannt. Bei zwei DG2 aus der Histon-Mutation-Gruppe (1/2 leichte KM-Intensität, 1/2 Intensität nicht bekannt) und nahezu bei der Hälfte der Gliome der Wildtyp Gruppe (8/14; mäßige Intensität) zeigt sich eine KM-Anreicherung. In der Gruppe der BRAFV600E-Mutation (2/4 leichte, 2/4 starke Intensität) und BRAF-Fusion (2/2 mäßige Intensität) zeigen bis zu 40% eine KM-Anreicherung und die Tumoren mit IDH1-Mutation (2/2 leichte Intensität) zeigen zu einem Drittel eine KM-Anreicherung.

Für 22/24 Patienten, bei denen KM appliziert wurde, sind Daten über die Homogenität des Kontrastmittels vorhanden. In den meisten Fällen liegt eine inhomogene KM-Verteilung vor (18/22). Nur in der Wildtyp-Gruppe ist bei 4/13 DG2 eine homogene KM-Verteilung beschrieben worden.

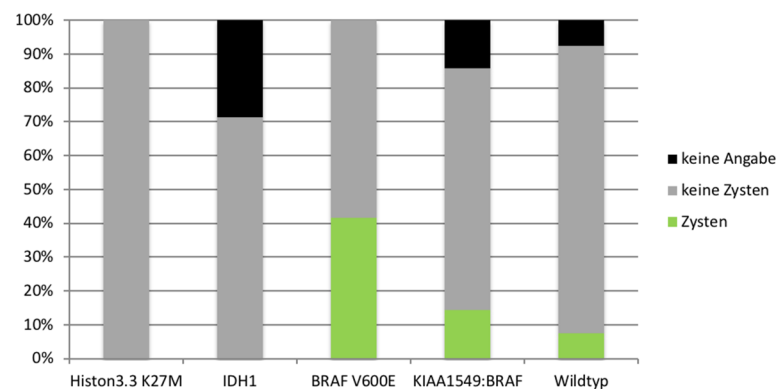


**Abbildung 21 - »Molekulare Gruppe« - Kontrastmittelanreicherung bei Diagnose MRT (Anzahl siehe Tabelle 17)**

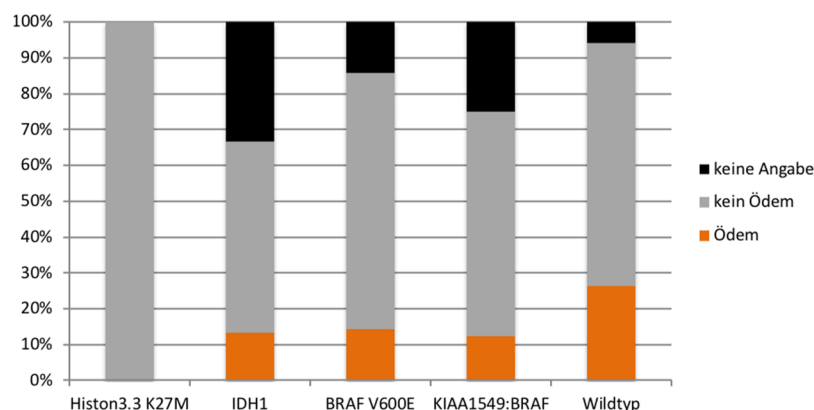


#### 4.2.2.4 Zysten und peritumorales Ödem bei Diagnose

Für 54/64 Tumoren aus der »Molekularen Gruppe« sind Daten über Zysten oder zystische Anteile und für 53/64 zum Nachweis oder Fehlen eines den Tumor umgebenden Ödems vorhanden. Für die Tumoren mit Histon-Mutation werden weder Zysten noch ein Ödem beschrieben. In der IDH1-Gruppe wurde in 2/5 Fällen ein Ödem festgestellt, Zysten wurden nicht gefunden. Bei Gliomen mit nachgewiesener BRAFV600E-Mutation bestanden Zysten in 5/12 Fällen und ein Ödem in 2/10 Fällen. Für die Patienten mit DG2 und einer BRAF-Fusion konnte bei 1/5 Zysten und bei 1/5 ein Ödem festgestellt werden. Die Gliome der Wildtyp-Gruppe zeigten bei 5/27 Zysten und in 9/30 Fällen ein Ödem. Somit traten hauptsächlich bei DG2 mit Nachweis einer BRAFV600E-Mutation Zysten auf und bei Wildtyp-DG2 ein Ödem.



**Abbildung 22 - »Molekulare Gruppe« - Vorhandensein von Zysten bei Diagnose MRT (Anzahl siehe Tabelle 17)**



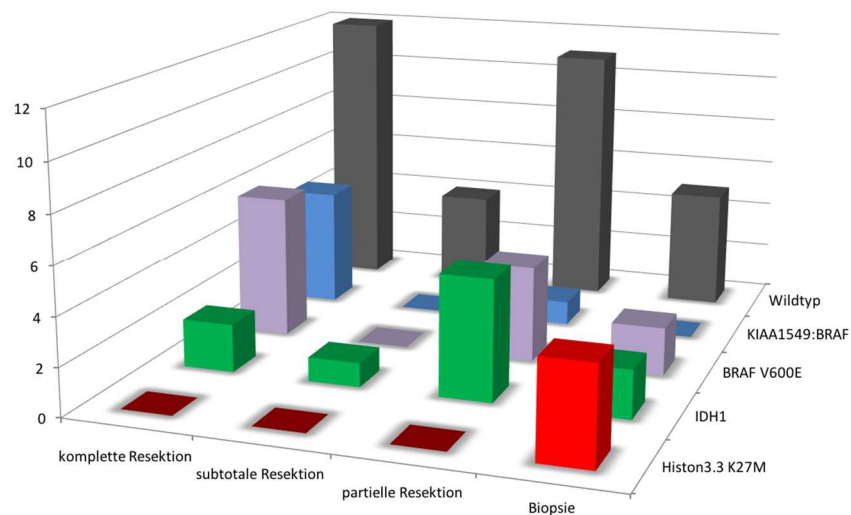
**Abbildung 23 - »Molekulare Gruppe« - Vorhandensein eines Ödems bei Diagnose MRT (Anzahl siehe Tabelle 17)**

**Tabelle 17 – MRT Eigenschaften nach »Molekularer Gruppe«**

Kriterien	Histon H3.3 K27M (n=4)	IDH1 (n=10)	BRAF V600E (n=12)	KIAA 1549: Fusion (n=6)	Wildtyp (n=32)
<b>Abgrenzbarkeit</b>					
➤ unscharf (<50%)	1 (25%)	4 (66,6%)	4 (50%)	2 (50%)	11 (39,3%)
➤ mäßig scharf (50- 89%)	3 (75%)	1 (16,7%)	3 (37,5%)	1 (25%)	8 (28,6%)
➤ scharf (≥ 90%)	0	1 (16,7%)	1 (12,5%)	1 (25%)	9 (32,1%)
<i>keine Angabe</i>	-	4 (40%)	4 (33,3%)	2 (33,3%)	4 (12,5%)
<b>Kontrastmittelanreicherung (KM-Anreicherung)</b>					
➤ <b>keine KM-Anreicherung</b>	2 (50%)	4 (66,7%)	8 (66,7%)	3 (60%)	16 (53,3%)
➤ <b>KM-Anreicherung:</b>	<b>2 (50%)</b>	<b>2 (33,3%)</b>	<b>4 (33,3%)</b>	<b>2 (40%)</b>	<b>14 (46,7%)</b>
○ leicht	1 (50%)	2 (100%)	2 (50%)	0	4 (28,6%)
○ mäßig	0	0	0	2 (100%)	8 (57,1%)
○ stark	0	0	2 (50%)	0	2 (14,3%)
○ <i>keine Angabe</i>	1 (50%)	-	-	-	-
➤ Homogenität der KM-Anreicherung					
○ inhomogen ohne nähere Angabe	1 (50%)	1 (50%)	1 (25%)	0	2 (14,3%)
○ inhomogen (Anteil der Fläche 0-25%)	0	1 (50%)	2 (50%)	0	4 (28,6%)
○ inhomogen (26-50%)	0	0	0	0	1 (7,1%)
○ inhomogen (51-75%)	0	0	0	0	2 (14,3%)
○ inhomogen (76-100%)	0	0	1 (25%)	2 (100%)	0
○ homogen (0-25%)	0	0	0	0	2 (14,3%)
○ homogen (26-50%)	0	0	0	0	0
○ homogen (51-75%)	0	0	0	0	0
○ homogen (76-100%)	0	0	0	0	2 (14,3%)
○ <i>fehlende Daten</i>	1 (50%)	-	-	-	1 (7,1%)
<i>keine KM-Gabe/keine Angabe</i>	-	4 (40%)	-	1 (16,7%)	2 (6,25%)
<b>Zysten</b>	0	0	5 (41,7%)	1 (20%)	5 (18,5%)
<i>keine Angabe</i>	-	4 (40%)	0	1 (16,7%)	5 (15,6%)
<b>Ödem</b>	0	2 (40%)	2 (20%)	1 (25%)	9 (30%)
<i>keine Angabe</i>	-	5 (50%)	2 (16,7%)	2 (33,3%)	2 (6,3%)

#### 4.2.2.5 Primäres Resektionsausmaß

Das Ausmaß der ersten Tumoroperation wird in Abb. 24 angegeben. Bei den in der Mittellinie gelegenen DG2 mit Histon-Mutation wurden ausschließlich Biopsien durchgeführt (4/4, davon 3 stereotaktisch). Bei Gliomen mit IDH1-Mutation erfolgten hauptsächlich Tumolvolumenreduktionen (6/10) und bei DG2 mit BRAF-Mutation (V600E bzw. Fusion) komplette Resektionen (6/12 und 5/6). In der IDH-H3-BRAF-Wildtyp Gruppe sind komplette Resektionen (12/32) gleich häufig wie Tumolvolumenreduktionen (15/32).



**Abbildung 24 - »Molekulare Gruppe« - Resektionsausmaß erste OP (Y-Achse: Anzahl)**

#### 4.2.2.6 Histologie

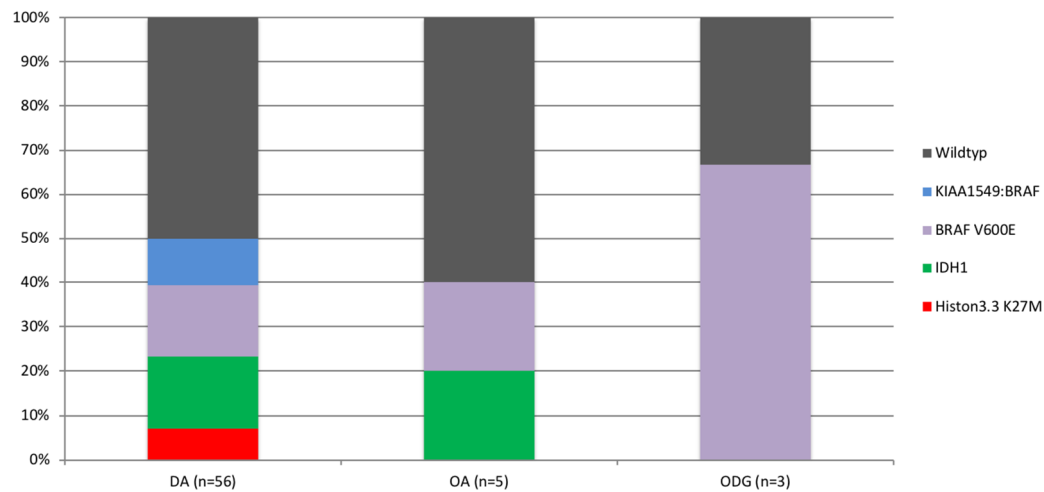
Die Zuordnung der molekularen Befunde zu den drei histologischen Gruppen der DG2 (siehe Abb. 25) zeigt, dass bei der Hälfte der DA (56/64) ein Wildtyp für die untersuchten Mutationen vorliegt (28/56), je neun Tumoren wiesen eine IDH1- (9/56) und BRAFV600E-Mutation (9/56) auf. Ausschließlich bei den DA lassen sich BRAF-Fusion (6/56) und Histon-Mutation (4/56) nachweisen. Der Gruppe der OA (5/64) sind neben 3 Wildtyp-Tumoren (3/5) je ein DG2 mit IDH1- (1/5) und BRAFV600E-Mutation (1/5) zuzuordnen. Bei der kleinen Gruppe der ODG (3/64) findet sich keine IDH-Mutation, sondern eine BRAFV600E-Mutation bei zwei Gliomen (2/3) neben einem Tumor mit IDH-H3-BRAF-Wildtyp (1/3).

#### 4.2.2.7 Weitere Marker: TP53 und KI67/MIB-Labeling-Index

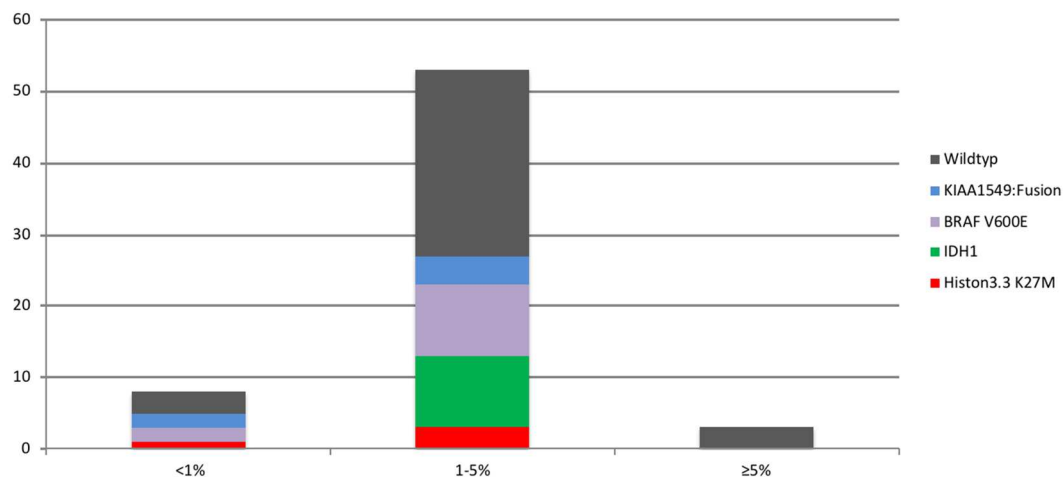
Die prospektiv erhobenen Daten zu dem Proliferationsmarker Ki-67 bzw. MIB-LI und zur Akkumulation des p53-Proteins werden in Abb. 26 und Abb. 27 dargestellt. In allen »Molekularen Gruppen« ist Ki67 nachweisbar und wird in der Mehrzahl der Fälle (53/64) in einem mittleren Grad von 1-5% in den DG2 exprimiert. Nur bei einzelnen Tumorproben mit IDH-H3-BRAF-Wildtyp liegt der Marker bei  $\geq 5\%$  (3/32). In der Gruppe der Gliome mit einem MIB-LI von  $\geq 2\%$  wurde in 21% eine nicht-chirurgische Therapie durchgeführt, in 17% trat eine MT auf (alle 8 Patienten mit Malignisierung sind in dieser Gruppe) und 15% verstarben im Verlauf. In der Gruppe, in der der Index bei

<2% lag erhielten 35% der Patienten eine Therapie, es trat bei keinem eine Malignisierung auf und 12% verstarben.

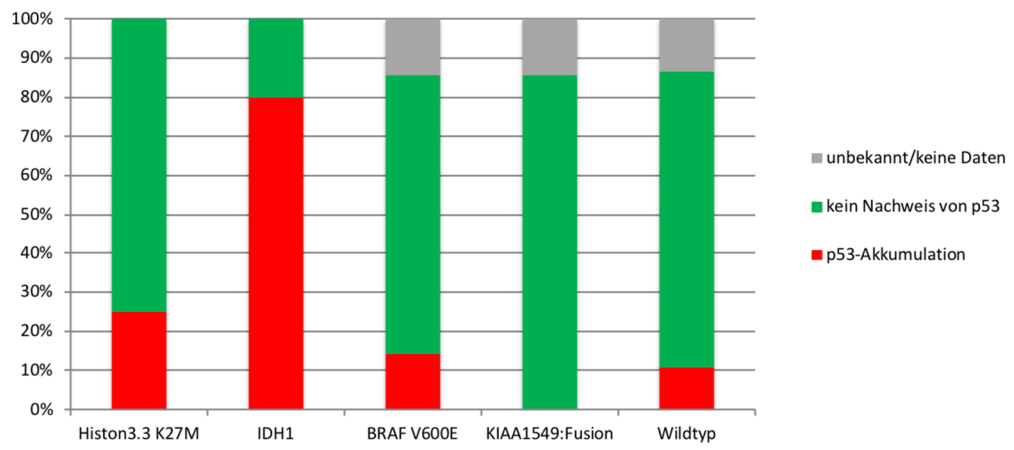
Für 8/64 Patienten war nicht bekannt bzw. nicht untersucht, ob das p53-Protein vorhanden ist. Die p53-Mutation kommt in einem Viertel der Fälle vor (15/56), proportional vor allem bei den Gliomen mit IDH1-Mutation (8/10) und nicht bei Tumoren mit BRAF-Fusion (1/6 keine Daten).



**Abbildung 25 - »Molekulare Gruppe« – Histologie (Anzahl siehe Tabelle 18)**



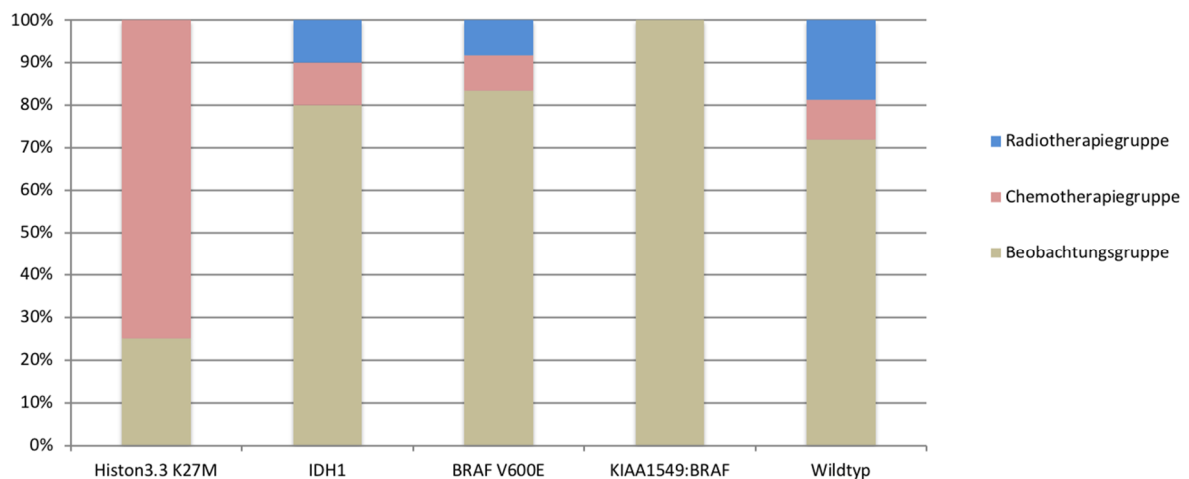
**Abbildung 26 - »Molekulare Gruppe« - KI-67/MIB1-Labeling-Index (Y-Achse: Anzahl)**



**Abbildung 27 - »Molekulare Gruppe« - p53-Protein-Akkumulation (Anzahl siehe Tabelle 18)**

#### 4.2.2.8 Strategiegruppen

Der Anteil von Patienten mit nicht-chirurgischer Therapie in den »Molekularen Gruppen« wird in Abb. 28 wiedergegeben. Bei 16/64 wurde eine nicht-chirurgische Therapie in Form einer Chemotherapie nach Studienprotokoll (10/16 davon 9/10 Standardinduktion, 1/10 intensivierte Induktionschemotherapie) bzw. eine konventionelle Radiotherapie (6/16) begonnen. 48/64 Patienten der »Molekularen Gruppe« mit DG2 wurden bislang ohne nicht-chirurgische Therapie beobachtet.



**Abbildung 28 - »Molekulare Gruppe« – Strategiegruppen (Anzahl siehe Tabelle 18)**

### 4.2.3 Krankheitsverlauf anhand der molekularen Marker

#### 4.2.3.1 Histon-H3.3-K27M-Mutation

Bei 4/17 Patienten mit DG2 im Bereich der Mittellinie (Thalamus, Hirnstamm) wurde eine Histon-Mutation nachgewiesen. Die erste Operation ist bei 3/4 innerhalb der ersten 8 Wochen und bei 1/4 nach  $\geq 8$  Wochen nach radiologischer Diagnose erfolgt. Als häufiges Symptom bei Diagnose waren Krampfanfälle (3/4 der Patienten) aufgetreten.

Bei allen 4 Patienten trat nach kurzer medianer Beobachtungszeit von 1,8 Monaten (Range 14 Tage – 4,4, Monate) ein Ereignis auf. Bei 2/4 wurde der Beginn der primären Therapie als erstes Ereignis gewichtet, bei 2/4 eine Tumorprogression.

Bei 3/4 Patienten wurde eine nicht-chirurgische Therapie in Form einer Chemotherapie (2/3) oder einer Radiotherapie (1/3) begonnen (2 nach SIOP-LGG 2004 Protokoll mit Standardinduktion, 1 konventionelle Radiotherapie). Die Therapieindikation waren in 2/3

Fällen schwere neurologische Symptome und bei 1/3 die Tumorprogression (PD). Unter der Therapie entwickelte sich bei allen 3 Patienten eine Progression (2 innerhalb von <24 Wochen, 1 innerhalb von 24-85 Wochen).

- Bei einem der Chemotherapiepatienten wurde nach Progression die Standard-Chemotherapie abgebrochen, das PEI-Schema eingesetzt und nach Auftreten neuer Symptome wurde die Therapie mit Carboplatin und Etoposid wieder aufgenommen.
- Bei dem zweiten Chemotherapiepatienten wurde nach Progression unter der primären Therapie, auf die alternative Konsolidierungstherapie umgestellt und bei weiterer Progression eine konventionelle Strahlentherapie begonnen.
- Bei dem Patienten mit primärer Radiotherapie wurde begleitend eine Antikörpertherapie mit Nimotuzumab (OSAG 101-Protokoll) durchgeführt und nach erneuter Tumorprogression eine Therapie mit Temozolomid begonnen.

Bei dem zunächst beobachteten Patienten erfolgte 6 Monate nach Diagnosestellung bei Progression eine Re-OP (komplette Resektion) mit kompletter Tumorentfernung. Histologisch wurde eine Malignisierung zu einem anaplastischen Astrozytom WHO Grad III (AAIII) festgestellt.

Alle 4 Patienten sind nach einer medianen Beobachtungszeit von nur 1,6 Jahren (Range 0,6-2,4 Jahre) durch das Gliom verstorben.

#### 4.2.3.2 IDH1-Mutation

Bei 10/64 Patienten wurde eine IDH1-Mutation nachgewiesen. Krampfanfälle waren in Folge der Tumorlokalisation in den zerebralen Hemisphären bei 6/10 der Patienten das häufigste Symptom bei Diagnose. Die initiale OP war bei allen 10 Patienten innerhalb von 4 Wochen nach radiologischer Diagnose erfolgt.

Bei 5/10 Patienten trat nach einer medianen Beobachtungszeit von 1,4 Jahren (Range 3,2 Monate – 9,7 Jahre) eine Tumorprogression auf.

- Bei 4/5 Patienten erfolgte eine erneute Tumolvolumenreduktion bei 3/4 (1 komplette, 1 subtotale, 1 partielle Resektion) und eine offene Biopsie bei 1/4.
  - In 2/4 Fällen wurde dabei eine Malignisierung zu einem AAIII festgestellt (Median 1,4 Jahre, Range 0,9-1,9 Jahre nach initialer Diagnose). Die beiden Patienten wurden nach HIT-HGG 2007 Protokoll weiterbehandelt. Ein Patient ist im Verlauf nach Malignisierung an dem Gliom verstorben.

- Ein Patient mit partieller Re-OP nach erster Tumorprogression wurde zunächst weiter beobachtet und erhielt nach weiterer Progression eine konventionelle Radiotherapie. Der Patient erreichte damit eine komplette Remission (CR).
- Bei 1/3 Patienten, die eine Re-OP erhielten nach erstem Ereignis und bei dem keine Malignisierung auftrat, kam es nach der Re-OP zu einem Rezidiv und es erfolgte eine partielle Resektion. Es liegt eine stabile Resterkrankung vor (SD).
- Bei 1/5 Patienten wurde nach Progression eine Standard-Chemotherapie eingeleitet. Bei weiterer Tumorprogression (nicht referenzradiologisch bestätigt) erfolgte eine Re-OP. Während primär eine DA referenzpathologisch bestätigt worden war, wurde aus dem Material der 2. OP die Diagnose eines ODG gestellt. Der Patient erhielt eine erneute Chemotherapie nach dem PCV-Schema und erreichte eine stabile Resterkrankung (SD).
- Bei den 5/10 Patienten, für die keine Ereignisse im Beobachtungszeitraum registriert wurden, liegt in 2/5 Fällen eine komplette Remission (CR) und bei 3/5 eine stabile Resterkrankung (SD) vor.

Die mediane Beobachtungszeit der IDH1-Gruppe beträgt 6,3 Jahre (Range 4,1-10,5 Jahre).

#### 4.2.3.3 BRAFV600E-Mutation

Bei 12/64 Patienten wurde eine BRAFV600E-Mutation nachgewiesen. Die Tumor-OP war bei 11/12 innerhalb der ersten 6 Wochen und bei 1/12 nach 18 Monaten folgend auf die radiologische Diagnose durchgeführt worden. Das häufigste Symptom bei Diagnose war bei 8/12 der Patienten eine Hirndrucksymptomatik hauptsächlich mit Kopfschmerzen, Erbrechen und einer Wesensveränderung.

- Bei 5/12 Patienten trat im Beobachtungszeitraum ein Ereignis auf. Die Mediane Beobachtungszeit bis zum Auftreten eines ersten Ereignisses betrug 16,8 Monate (Range 1 Monat – 7,7 Jahre).
  - Bei 3/5 war eine Tumorprogression das erste Ereignis:
    - Bei 1/3 erfolgte aufgrund der Tumorprogression die initiale diagnosegebende Operation mit einer kompletten Resektion. Der Patient befindet sich in kompletter Remission (CR).



- Bei einem weiteren Patienten erfolgte auf eine komplette Resektion ein Rezidiv, dass erneut komplett reseziert werden konnte. Der letzte Status ist nicht bekannt.
- Und bei dem dritten Patienten war das weitere Vorgehen nach Tumorprogression noch nicht festgelegt (letzter Status PD).
- Bei 2/5 war der Beginn der nicht-chirurgischen Therapie das erste Ereignis,
  - Ein Patient erhielt eine konventionelle Strahlentherapie aufgrund einer Tumorprogression und der Patient befindet sich seitdem in kompletter Remission (CR).
  - Der zweite Patient erhielt nach Tumorbiopsie aufgrund von schwerwiegenden neurologischen Symptomen bei Diagnose (Kopfschmerzen, Nüchternerbrechen, Gewichtsabnahme, Wesensveränderung und Fallneigung nach rechts) eine Chemotherapie, beginnend mit der Standardinduktion. Nach früher Progression (<24. Woche) wurde die Therapie auf die alternative Konsolidierung umgestellt. Und nach weiterer Progression 8 Monate später erfolgte eine subtotale Re-OP bei der eine Malignisierung zu einem AAIII festgestellt werden konnte. Der Patient verstarb innerhalb eines Jahres an dem Tumorleiden.
- Bei den 7/12 Patienten, für die keine Ereignisse im Beobachtungszeitraum registriert wurden, liegt in 4/7 Fällen eine komplette Remission (CR) und bei 3/7 eine stabile Resterkrankung (SD) vor.

Die mediane Beobachtungszeit der BRAFV600E-Gruppe beträgt 7,5 Jahre (Range 2,1-13,2 Jahre).

#### 4.2.3.4 KIAA1549:BRAF-Fusion

Bei 6/64 Patienten mit DG2 wurde eine KIAA1549-BRAF-Fusion nachgewiesen. Die Operation war bei 4/6 innerhalb der ersten 5 Wochen und bei 2/6 nach 2,6 und 4,6 Jahren nach radiologischer Diagnose erfolgt. Bei Diagnose waren verschiedenartige neurologische Symptome aufgetreten, wie Kopfschmerzen, eine Gangataxie, eine ticartige Bewegungsstörung und Krampfanfälle. Bei einem Patienten war der Tumor im Rahmen der Abklärung einer globalen Entwicklungsretardierung festgestellt worden.

Bei 3/6 Patienten trat nach einer medianen Beobachtungszeit von 1 Jahr (Range 7 Monate – 3,9 Jahre) ein Ereignis auf. In allen 3 Fällen handelte es sich um eine Tumorprogression.

- Bei 1/3 erfolgte die diagnosegebende OP (komplette Resektion) nach einer Beobachtungsphase von 3,9 Jahren. Der Patient befindet sich seitdem in kompletter Remission (CR).
- Bei 1/3 trat 1 Jahr nach initialer kompletter Resektion ein Rezidiv auf und es erfolgten zwei Re-OPs; im ersten Schritt eine partielle Tumorresektion. Nach erneuter Progression, drei Jahre später, konnte das in der linken Kleinhirnhemisphäre gelegene DA in einer dritten OP komplett reseziert werden und der Patient befindet sich ebenfalls im Status CR.
- Der dritte Patient mit Tumorprogression wurde weiter beobachtet. Ohne weitere Größenzunahme des Tumors befindet sich dieser Patient ohne Intervention im Status einer stabilen Resterkrankung (SD, partielle Resektion, DA, Medulla oblongata).

Bei den übrigen 3 Patienten mit BRAF-Fusion trat nach kompletter initialer Resektion im Beobachtungszeitraum kein Rezidiv auf. Sie befinden sich in kompletter Remission (CR).

Die mediane Beobachtungszeit der BRAF Fusion-Gruppe beträgt 10 Jahre (Range 1,8-13,4 Jahre). Eine Malignisierung zu einem HGG wurde während der Beobachtungszeit in der BRAF-Fusion-Gruppe nicht festgestellt.

#### 4.2.3.5 IDH-H3-BRAF-Wildtyp

Bei den übrigen 32/64 Tumoren, bei denen genügend Material für die molekulargenetische Analyse vorhanden war, fand sich keine der in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Mutationen.

Bei 18/32 Patienten trat im Beobachtungszeitraum nach einer medianen Beobachtungszeit von 9,4 Monaten (Range 12 Tage – 11,2 Jahre) ein Ereignis auf. Bei 4/18 Patienten wurde der Beginn der primären Therapie als erstes Ereignis gewichtet und bei 14/18 die radiologische Tumorprogression.

- Bei 6/18 Patienten wurde nach erster Progression oder im Verlauf eine Chemotherapie begonnen und bei 3/18 eine Radiotherapie. Bei 1/3 Patienten wurde radiologisch eine Gliomatosis cerebri im Sinne eines HGG im Verlauf nach Radiotherapie und Folge-Chemotherapie (Carboplatin, Vincristin) festgestellt.

Insgesamt waren bei 6 der hier beschriebenen 9 Therapiepatienten Folgetherapien erforderlich.

- Bei 12/18 erfolgte mindestens eine Re-OP und bei 5/12 eine zweite Re-OP im Beobachtungszeitraum. In 3/12 Fällen wurde eine Malignisierung zu einem HGG festgestellt (1 AAI, 2 GBM; weiteres Vorgehen: 2 weitere Beobachtung, 1 Chemotherapie mit Standardinduktion, gefolgt von konventioneller Radiotherapie und Salvage-Chemotherapie mit Vinblastin).

Im Beobachtungszeitraum verstarben 3/18 Patienten durch die Tumorerkrankung, 1/3 verstarb innerhalb von 15 Tagen nach Diagnose und 4 Tage nach Chemotherapiebeginn. 2/3 verstarben nach Malignisierung zu einem HGG. Von den übrigen 15 Patienten befinden sich 5 in kompletter Remission (CR), 7 instabiler Resterkrankung (SD) und bei 2 liegt eine Tumorprogression (PD) vor, wobei das weitere Vorgehen nicht bekannt ist.

- Bei 2/14 Patienten ohne Ereignis wurde eine Re-OP (1 komplett, 1 partiell) durchgeführt. Die beiden Patienten befinden sich im Status CR und SD.
- Bei 1 weiteren der 14 Patienten trat im Verlauf eine Zweitneoplasie an anderer Lokalisation (Chondrosarkom) auf und es wurde eine Strahlentherapie durchgeführt; der Status des Primärtumors ist SD.
- Bei 8 der 11 übrigen Patienten ohne Ereignis oder Re-OP im Verlauf besteht eine komplette Remission (CR), bei 2/11 ist der Status SD und für 1/11 ist der Status nicht bekannt.

Die mediane Beobachtungszeit beträgt in der Wildtyp-Gruppe 8,6 Jahre (Range 15 Tage - 14,9 Jahre).

**Tabelle 18 –Basisdaten – »Molekulare Gruppe«**

Kriterien	Molekulare Gruppe (n=64 / 100 %)	Histon H3.3 K27M (n=4 / 6,3 %)	IDH1 (n=10/ 15,6 %)	BRAF V600E (n=12/ 18,8 %)	KIAA1549: BRAF Fusion (n=6/ 9,3 %)	Wildtyp (n=32/ 50 %)
<b>Geschlecht</b>						
weiblich	26 (41%)	2 (50%)	6 (60%)	3 (25%)	3 (50%)	12 (37,5%)
männlich	38 (59%)	2 (50%)	4 (40%)	9 (75%)	3 (50%)	20 (62,5%)
<b>medianes Alter bei Diagnose (Jahre; Range)</b>	9,1 (0,8-17,8)	8,0 (1,5-13,4)	13,2 (9,8-17,5)	11,3 (0,9-13,2)	4,8 (2,8-17,8)	6,8 (0,8-15,6)
<b>medianes Alter bei OP (Jahre; range)</b>	9,6(0,9-17,8)	8,0 (1,9 – 13,4)	13,2 (9,8-17,5)	11,3 (1,7-16,3)	6,2(3,4-17,8)	7,0 (0,9-15,6)
<b>Altersgruppen</b>						
< 1 Jahr	2 (3,1%)	0	0	1 (8,3%)	0	1 (3,1%)
1,00 - 4,99 Jahre	17 (26,5%)	1 (25%)	0	2 (16,7%)	3 (50%)	11 (34,4%)
5,00 - 10,99 Jahre	20 (31,3%)	2 (50%)	1 (10%)	2 (16,7%)	2 (33,3%)	13 (40,6%)
11,00 - 15,99 Jahre	20 (31,3%)	1 (25%)	6 (60%)	6 (50%)	0	7 (21,9%)
≥ 16,00 Jahre	5 (7,8%)	0	3 (30%)	1 (8,3%)	1 (16,7%)	0
<b>Neurofibromatose Typ I</b>	1 (1,6%)	0	0	0	0	1 (3,1%)
<b>Disseminierung</b>						
primär	0	0	0	0	0	0
sekundär	2 (3,1%)	1 (25%)	0	0	0	1 (3,1%)
<b>Lokalisation</b>						
zerebrale Hemisphären (*)	31 (48,4%)	_##	10 (100%)	5 (41,7%)	2 (33,3%)	14* (43,7%)
supratentorielle Mittellinie	11 (17,2%)	2 (50%)	0	6 (50%)	0	3 (9,4%)
Thalamus / davon bithalamisch	9/2	2/1	0	4/1	0	3/0
Sehbahn	0	0	0	0	0	0
Kleinhirn	9 (14%)	0	0	1 (8,3%)	3 (50%)	5 (15,6%)
Hirnstamm	6 (9,4%)	2 (50%)	0	0	1 (16,7%)	3 (9,4%)
Rückenmark	7 (10,9%)	0	0	0	0	7 (21,9%)
<b>Resektionsausmaß</b>						
komplette Resektion	25 (39%)	0	2 (20%)	6 (50%)	5 (83,3%)	12 (37,5%)
subtotale Resektion	5 (7,8%)	0	1 (10%)	0	0	4 (12,5%)
partielle Resektion	21 (32,8%)	0	5 (50%)	4 (33,3%)	1 (16,7%)	11 (34,4%)
Biopsie	13 (20,3%)	4 (100%)	2 (20%)	2 (16,7%)	0	5 (15,6%)
<b>Histologie</b>						
DA	56 (87,5%)	4 (100%)	9 (90%)	9 (75%)	6 (100%)	28 (87,5%)
OA	5 (7,8%)	0	1 (10%)	1 (8,3%)	0	3 (9,4%)
ODG	3 (4,7%)	0	0	2 (16,7%)	0	1 (3,1%)
<b>Median größter Durchmesser (in cm, Range)</b>	3,3 (1-10,7)	3,6 (1,9-7,0)	5,0 (2,0-6,7)	2,2 (1,5-3,8)	1,5 (1,4-4)	3,8(1,3-10,7#)
keine Daten	11 (17,2%)	0	4 (40%)	3 (25%)	2 (33,3%)	2 (6,2%)
<b>Krampfanfall bei Diagnose</b>	28 (43,8%)	3 (75%)	6 (60%)	3 (25%)	1 (16,7%)	15 (46,9%)
<b>KI-67, MIB1-Labeling-Index</b>						
<1%	8 (12,5%)	1 (25%)	0	2 (16,7%)	2 (33,3%)	3 (9,4%)
1-5%	53 (82,8%)	3 (75%)	10 (100%)	10 (83,3%)	4 (66,6%)	26 (81,2%)
≥5%	3 (4,7%)	0	0	0	0	3 (9,4%)
<b>p53-Akkumulation vorhanden</b>	15 (15,6%)	1 (25%)	8 (50%)	2 (16,7%)	0	4 (12,5%)
keine Daten	8 (12,5%)	0	0	2 (16,7%)	1 (16,7%)	5 (15,6%)
<b>Strategiegruppe</b>						
Beobachtungsgruppe	48 (75%)	1** (25%)	8** (80%)	10 (83,3%)	6 (100%)	23** (71,9%)
Chemotherapiegruppe	10 (15,6%)	2 (50%)	1 (10%)	1 (8,3%)	0	3 (9,4%)
Radiotherapiegruppe	6 (9,4%)	1 (25%)	1 (10%)	1 (8,3%)	0	6 (18,9%)
<b>mediane Beobachtungszeit (Jahre; Range)</b>	8,5 (0,04-14,9)	1,6 (0,6-2,4)	6,3 (4,1-10,5)	7,5 (2,1-13,2)	10 (1,8-13,4)	8,6 (0,04-14,9)
<b>Malignisierung</b>	8 (12,5%)	1 (25%)	2 (20%)	1 (8,3%)	0	4° (12,5%)
<b>mediane Zeit Diagnose bis Malignisierung (Jahre, Range)</b>	1,6 (0,5- 10,8)	0,5	1,4 (0,9-1,9)	1,2	-	5,5 (1,1- 10,8)
<b>verstorben</b>	9 (14,1%)	4 (100%)	1 (10%)	1 (8,3%)	0	3 (9,4%)

\*n=1 DG2 im Bereich des Seitenventrikel in Wildtyp-Gruppe wird zu den zerebralen Hemisphären gezählt, \*\*inklusive Patienten mit Behandlung nach Malignisierung mit HGG-Protokoll, #Intramedulläres DG2, Pat. verstorben am Tumor kurz nach OP und Chemotherapiebeginn, ##Histon-Mutation wurde nur bei Mittellinientumoren untersucht. ° n=1 radiologische Diagnose eines HGG (Gliomatosis Cerebri)

**Tabelle 19 – Strategiegruppen – »Molekulare Gruppe«**

	Histon-H3.3-K27M (n=4)			IDH1 (n=10)			BRAFV600E (n=12)			KIAA1549: BRAF-Fusion (n=6)			Wildtyp (n=32)		
<b>Strategiegruppe</b> (B=Beobachtung, CT=Chemotherapie, RT=Radiotherapie)	<b>B</b> <b>n=1*</b>	<b>CT</b> <b>n=2</b>	<b>RT</b> <b>n=1</b> <b>#</b>	<b>B</b> <b>n=8</b> <b>*</b>	<b>CT</b> <b>n=1</b>	<b>RT</b> <b>n=1</b>	<b>B</b> <b>n=10</b>	<b>CT</b> <b>n=1</b>	<b>RT</b> <b>n=1</b>	<b>B</b> <b>n=6</b>	<b>CT</b> <b>n=0</b>	<b>RT</b> <b>n=0</b>	<b>B*</b> <b>n=23</b>	<b>CT</b> <b>n=6</b>	<b>RT</b> <b>n=3</b>
<b>Erstes Ereignis (Event)</b>															
Kein Ereignis				5			7			3			14		
PD	1	1		3	1	1	3		1	3			9	3	2
Therapiebeginn		1	1					1						3	1
Versterben															
<b>Mediane Zeit bis Ereignis</b> <b>Tage=d, Monate=M, Jahre=J (Range)</b>	1,8 M (14d-4,4 M)			1,4 J (3,2 M - 9,7 J)			1,3 J (1 M - 7,7 J)			1,0 J (7,4 M-3,9J)			9,4 M (12d-11,2 J)		
<b>Anzahl Re-OPs</b>															
Keine Re-OP		2	1	5			9		1	5			15	2	1
1 Re-OP	1			2	1	1	1	1					6	2	1
2 Re-OPs				1						1			2	2	1
<b>Medianes Alter bei Therapiebeginn (Jahre, Range)</b>		3,7(2, 2-5,2)	13,5		18,0	11,5		3,1	16,4					3,0(1,4-10,4)	16,7 (8,4-17,8)
<b>Medianes Intervall bis Beginn Therapie ab Diagnosedatum (Monate, Range)</b>		4,6 (0,5-8,7)	1,0		72,5	22,0		1,0	1,2					2,6 (0,5-12,8)	28,8 (1,7-58,8)
<b>Progression Therapiepatienten</b>															
<i>Unter Therapie</i>		2	1												
<= Woche 24		1	1					1						1	
> Woche 24 – Woche 85		1													1
<i>Nach Therapie</i>					1				1					4	
<i>Keine Progression</i>						1								1	2**
<b>Nicht-chirurgische Therapie(n)</b>															
CT														2	
RT						1									1
CT-CT					1			1							
RT-CT			1												2
CT-CT-CT-CT		1													
CT-CT-RT		1												1	
CT-RT														1	
CT-RT-CT														1	
CT-RT-CT-CT														1	
<b>Response Woche 24</b>															
CR															
PR/OR									1					1	2
SD					1	1								3	
PD								1							
verstorben		1	1											1	
unbestimmbar/unbekannt		1												1	1
<b>Best Response (Therapiepatienten)</b>															
CR						1			1						
PR/OR														2	1
SD		1			1									3	2
PD		1	1					1							
verstorben														1	
unbestimmbar/unbekannt															
<b>Letzter Status</b>															
CR				2	1		5		1	5			13	1	
SD				5		1	3			1			7	3	2
PD							1						1	1	
verstorben /nach Malignisierung	1/1	2/0	1/0	1/1				1/1					1/1	1/0	1/1
unbestimmbar/unbekannt							1						1		

\*Im Verlauf HGG-Therapie bei Patienten mit Malignisierung (AIII), # Begleitende Therapie mit Nimotuzumab, \*\*n=1 Progression wurde referenzradiologisch nicht bestätigt

## 4.2.4 Überlebensanalyse

### 4.2.4.1 Overall-Survival

Die mediane Beobachtungszeit der »Molekularen Gruppe« beträgt 9,1 Jahre (Range 0,8-17,8 Jahre). Die mediane Überlebenszeit beträgt 8,3 Jahre. In der Nachbeobachtungszeit sind 9 Patienten verstorben. Das OS beträgt nach 5 Jahren 88,6 %  $\pm$ 4,0% (Standardfehler) und nach 10 Jahren 82,7 %  $\pm$ 5,5%. Es erfolgte ein Gruppenvergleich unter Anwendung des Log-Rank-Test mit Angabe des p-Wertes (Abb.29 und Tab. 20). Die Patienten mit Histon-Mutation zeigen ein deutlich schlechteres OS als die übrigen Patienten mit anderen Mutationen oder Wildtyp (Abb. 29 und Tab. 20). Nimmt man die Gruppe der Patienten mit Histon-Mutation aus dem Vergleich heraus, ergeben sich keine deutlichen Unterschiede.

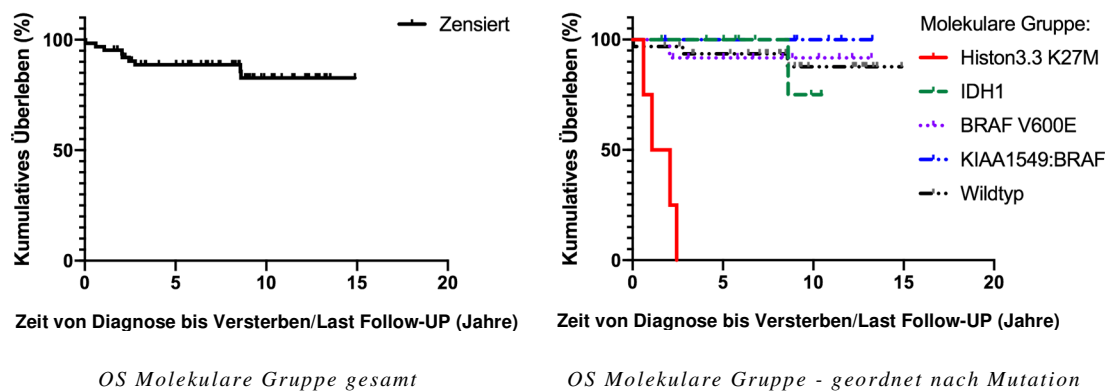


Abbildung 29 - »Molekulare Gruppe« und Untergruppen - Overall Survival (Kaplan-Meier-Kurve)

Tabelle 20 - »Molekulare Gruppe« - Overall Survival

Molekulare Gruppe	3-Jahres OS	5-Jahres OS	10-Jahres OS	Log-Rank-Test
Histon-H3.3-K27M (n=4)	-	-	-	<p><math>p &lt; 0,001</math></p> <p><math>p = 0,862</math></p>
IDH1 (n=10)	100%	100%	75% $\pm$ 21,7%	
BRAFV600E (n=12)	91,7 $\pm$ 8,0%	91,7 $\pm$ 8,0%	91,7 $\pm$ 8,0%	
BRAF-Fusion (n=6)	100%	100%	100%	
Wildtyp (n=32)	93,5 $\pm$ 4,4%	93,5 $\pm$ 4,4%	87,7 $\pm$ 7,0%	
Gesamte Gruppe (n=64)	88,6% $\pm$ 4,0%	88,6% $\pm$ 4,0%	82,7% $\pm$ 5,5%	

#### 4.2.4.2 Event-Free-Survival

Im Beobachtungszeitraum traten bei 35/64 Patienten aus der molekulargenetisch definierten Gruppe Ereignisse auf. Es handelte sich in 7 Fällen um den Beginn einer nicht-chirurgischen Therapie und bei 28 Patienten um eine Tumorprogression. Das EFS beträgt nach 5 Jahren  $51,3\% \pm 6,5\%$ . In der Histon-Gruppe hatten alle 4 Patienten im Median nach 1,8 Monaten einen Event (Range 14 Tage – 4,4, Monate) bzw. verstarben im Median nach 1,6 Jahren (Range 0,6 – 2,4 Jahre). Das EFS der Molekularen Gruppe gesamt und aufgeteilt nach den verschiedenen Mutationen wird in Abb. 30 und Tab. 21 dargestellt. Es erfolgte ein Gruppenvergleich unter Anwendung des Log-Rank-Test mit Angabe des p-Wertes (Tab. 21). Die Patienten mit Histon-Mutation zeigen ein deutlich schlechteres EFS als die übrigen Patienten mit anderen Mutationen oder Wildtyp (Abb. 30 und Tab. 21).

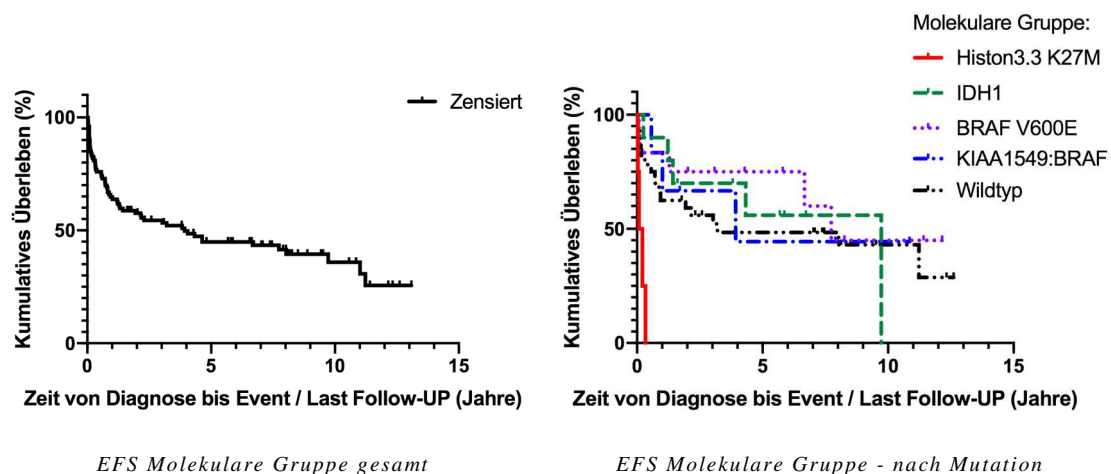


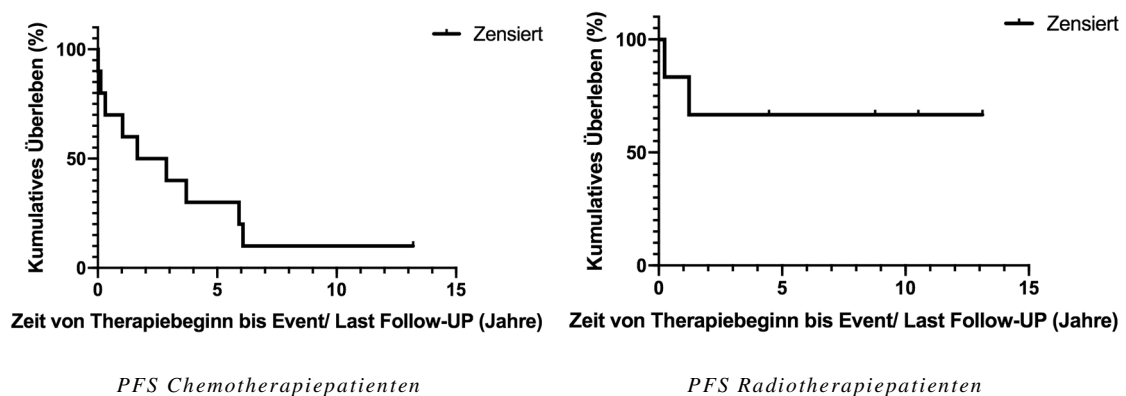
Abbildung 30 – »Molekulare Gruppe« und Untergruppen - Event Free Survival (Kaplan-Meier-Kurve)

Tabelle 21 – »Molekulare Gruppe« - Event Free Survival

Molekulare Gruppe	1-Jahres EFS	3-Jahres EFS	5-Jahres EFS	Log-Rank-Test
Histon-H3.3-K27M (n=4)	-	-	-	<p><math>p &lt; 0,001</math></p> <p><math>p = 0,825</math></p>
IDH1 (n=10)	$90,0 \pm 9,5\%$	$70,0 \pm 14,5\%$	$56,0 \pm 17,1\%$	
BRAFV600E (n=12)	$90,9 \pm 8,7\%$	$81,8 \pm 11,6\%$	$81,8 \pm 11,6\%$	
BRAF-Fusion (n=6)	$83,3 \pm 15,2\%$	$66,7 \pm 19,2\%$	$44,4 \pm 22,2\%$	
Wildtyp (n=32)	$62,5 \pm 8,6\%$	$55,9 \pm 8,8\%$	$48,5 \pm 9,1\%$	
Gesamte Gruppe (n=64)	$68,8\% \pm 5,8\%$	$59,1\% \pm 6,2\%$	$51,3\% \pm 6,5\%$	

#### 4.2.4.3 Progression-Free-Survival

Bei den 16 Therapiepatienten (10 Chemotherapie, 6 Radiotherapie) traten 11 Ereignisse (9/10 der Chemotherapiepatienten, 2/6 der Radiotherapiepatienten). Es handelte sich in 10 Fällen um eine Tumorprogression, 1 Patient ist verstorben. Das PFS liegt für die Chemotherapiepatienten der »Molekularen Gruppe« nach 5 Jahren bei 30,0%  $\pm$ 14,5% und für die Radiotherapiepatienten bei 66,7%  $\pm$ 19,2% (Abb. 31). Ein Vergleich des PFS der Radio- und Chemo-Therapiegruppe ist analog zu den Therapiegruppen der Gesamtkohorte auch für die Patienten der »Molekularen Gruppe« statistisch nicht durchführbar, da die Patientengruppen insbesondere aufgrund des Alters bei Therapiebeginn nicht vergleichbar sind.



**Abbildung 31 – »Molekulare Gruppe« - Progression-Free-Survival**



## 5. Diskussion

### 5.1 Gesamtkohorte DG2

Nach Angaben des Deutschen Kinderkrebsregisters werden durch Therapieoptimierungsstudien in der Bundesrepublik Deutschland über 95% der pädiatrischen Tumoren erfasst (104). Die in dieser Arbeit beschriebene Patientengruppe stellt daher eine repräsentative, populationsbasierte Kohorte für die DG2 in Deutschland dar. Im Vergleich zu den veröffentlichten LGG-Kohorten und Therapiestudien in denen DG2 im Kindesalter vorkommen (siehe Tab. 22), handelt es sich mit 100 Patienten und 35 Therapiepatienten um eine große referenzpathologisch untersuchte Kohorte (4,105,23,29,11,106). Die mediane Beobachtungszeit ist mit 8,3 Jahren vergleichbar mit anderen Beobachtungs- und Therapiestudien (4,12,29)

Das Geschlechterverhältnis von 1:1,2 (weiblich : männlich) bestätigt die Ergebnisse von populationsbezogenen und auch nicht-populationsbezogenen pädiatrischen LGG-Kohorten (12,29). Ein Unterschied des OS und EFS zwischen den Geschlechtern besteht in dieser Kohorte nicht und ist für LGG auch nicht beschrieben worden (4,11,12,55).

#### 5.1.1 Histologie

In der hier vorgestellten histologisch definierten und referenzpathologisch bestätigten DG2-Kohorte von Patienten der SIOP-LGG 2004 Studie (100 DA, OA und ODG von 1320 Patienten mit histologischer Diagnose eines LGG: 7,5%) dominieren DA. In der Vorgängerstudie HIT-LGG 1996 hatten die eine ähnliche Häufigkeit an der Gesamtkohorte mit 8% (74/916 mit histologischer Diagnose). Die DA kamen in der Vorgängerstudie prozentual mit 80% im Vergleich mit dieser Untersuchung etwas weniger häufig vor als ODG (13,4%; OA 6,6%).

In der ebenfalls populationsbezogenen Untersuchung von Erwachsenen mit DG2 von Ohgaki und Kleihues sind die DA mit 42,6% etwas weniger häufig vertreten, dafür kommen ODG 41% und OA 16,4 % häufiger vor (107). In Therapiestudien von Erwachsenen mit DG2 liegt der Anteil an OA teilweise noch höher (9,3-32%) und übertrifft zum Teil sogar den der DA (23-57,6%) und ODG (10,8-45%) (34,39,108–110). Dabei variiert die Häufigkeit der Mischgliome bzw. OA je nach Zentrum bzw. pathologischem Institut deutlich; sie stellen bis zu 80% (111,112). In der WHO-Klassifikation von 2016 wird die Diagnose eines oligo-astrozytären Mischglioms WHO

Grad II (OA) bzw. »Oligoastrocytoma NOS« nur noch als »Ausweichdiagnose« eingestuft. Nur in sehr seltenen Fällen kann auch weiterhin kein anderer als der Phäno- und Genotyp eines Oligoastrozytoms festgestellt werden (113).

Das 5-Jahres OS für pädiatrische DA liegt in den reinen Therapiestudien bei 64%-80% und in den Untersuchungen, die auch Beobachtungspatienten mit eingeschlossen haben bei 48%-87% (4,11,12,29,114). Für die Subgruppe der DA lag das 10-Jahres OS in der Vorgängerstudie HIT-LGG-1996 bei 87%, ist mit der vorliegenden DG2 Kohorte vergleichbar und lag nicht wesentlich unter dem OS der häufiger vorkommenden PA WHO Grad I (12).

Für pädiatrische ODG liegt das OS mit 84.4-93% höher als für DA (55,115). Das ist auch in der hier vorgestellten Untersuchung der Fall. Für OA bei Kindern- und Jugendlichen existieren keine separaten Analysen.

Das EFS lässt sich ausschließlich mit dem der Vorgängerstudie vergleichen, da in anderen Studien sowohl ein Ereignis (Progression/Tod) nach nicht-chirurgischer Therapie, sowie die Ereignisse nach initialer Diagnosestellung unter Beobachtung in das »PFS« oder »EFS« eingingen (11,29). Das 10-Jahres EFS der in dieser Arbeit vorgestellten DG2 deckt sich ebenfalls mit dem der HIT-LGG-1996 Kohorte (10-Jahres EFS der DA 40%) bei weitgehend vergleichbarem Therapiealgorithmus (12).

Auf der Basis dieser Überlebensanalysen ist es gerechtfertigt, Patienten mit DG2 des Kindes- und Jugendalters in die pädiatrischen LGG-Studien einzuschließen und die Grad-II-Gliome zusammen mit Grad-I-Tumoren in einer gemeinsamen Strategie zu behandeln.

### 5.1.2 Alter bei Diagnose

Das mediane Alter bei Diagnose liegt für Patienten mit DG2 mit 9,5 Jahren über dem der Gesamtkohorte der populationsbasierten Vorgängerstudie HIT-LGG 1996 (6,9 Jahre), über dem von Kohorten in Chemotherapie-Studien bei pLGG (3-7 Jahre), aber gleichauf mit denen in Radiotherapie-Studien bei pädiatrischen DG2 (11,13,21,116,117). In der Vorgängerstudie und in Chemotherapiestudien waren PA die größte histologische Gruppe. In der Folge der Alterstratifizierung wurden und werden meist jüngere Patienten in die Chemotherapiestudien zur Verzögerung einer Radiotherapie eingeschlossen. Zudem ist die Inzidenz von PA bei 0-4-Jährigen am höchsten, sie nimmt mit steigendem Alter ab. Die Altersverteilung für DG2 ist in Richtung auf ältere Kinder verschoben, die

größte Häufigkeit wird bei den 10- bis 14-Jährigen erreicht (114). Ca. 40% der Patienten der hier vorgestellten DG2-Kohorte wiesen bei Diagnose ein Alter von 11-17 Jahren auf und gehören damit zu den Adoleszenten (10.-19. Lebensjahr nach WHO Definition) (118). Allerdings wurden Patienten im Alter von 16 bis 18 Jahren erst ab 2007 in die SIOP-LGG 2004 Studie aufgenommen. Für sie wurde gezeigt, dass sie von der Betreuung in pädiatrischen Studien profitieren und dadurch die langfristige Überlebenswahrscheinlichkeit günstiger ist (119).

In einer prospektiven, multizentrischen Untersuchung von Patienten mit LGG im Kindesalter (0-14 Jahren) deren Krankheitsverlauf mit dem von Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit LGG (15-21 Jahren) nach primärer Tumorresektion und anschließender Beobachtung verglichen wurden, zeigten ähnliche Überlebensdaten der beiden Altersgruppen (120). In der Serie von Fisher et al. wurde 2008 ein ungünstigeres OS für pädiatrische DA im Vergleich zu Erwachsenen beschrieben. Jedoch war diese Studie retrospektiv und monozentrisch angelegt und damit sind die Daten nicht allgemein übertragbar (29).

Das 5-Jahres OS von DG2 bei Erwachsenen (Radio- und/oder Chemotherapie, bei Diagnose oder im Verlauf) liegt mit 58-72% unter dem OS der in dieser Arbeit vorgestellten pädiatrischen DG2-Kohorte (34, 139). Auch in der Untersuchung der schweizerischen populationsbasierten Erwachsenenkohorte von Ohgaki und Kleihues lag das 10-Jahres OS für alle histologischen Subgruppen deutlich unter dem der hier beschriebenen Fälle (DA 31%, ODG 51%, OA 49%) (107). Insbesondere bei jüngeren Erwachsenen ( $\leq 40$  Jahren) konnte jedoch anhand von Daten der größten Krebsdatenbank der U.S.A. (Beobachtungspatienten und Therapiepatienten) von Garcia et. al ein günstigeres Überleben (5-Jahres OS ca. 90%) im Vergleich mit älteren Patienten ( $\geq 60$  Jahre: 5-Jahres OS  $< 40\%$ ) belegt werden. Bei den jüngeren Patienten wurden häufiger komplette Resektionen durchgeführt (121).

In der hier vorgestellten DG2-Kohorte unterscheiden sich das OS oder EFS zwischen den verschiedenen Altersgruppen über alle Therapiegruppen hinweg nicht.

Ältere Jugendliche sollten somit weiterhin in pädiatrische LGG-Studien eingeschlossen werden und es erscheint überlegenswert, junge Erwachsene bis zu einem Alter von 21 Jahren in diese Studien aufzunehmen. Erwachsene mit DG2 haben insgesamt ein schlechteres Gesamtüberleben, zeigen allerdings bis zu einem Alter von 40 Jahren vergleichbare Überlebensdaten wie DG2 von Kindern- und Jugendlichen. Einschränkend

muss beachtet werden, dass die Behandlungsstrategien bzw. Therapieprotokolle bei Erwachsenen und Kindern nicht deckungsgleich sind.

### 5.1.3 Symptomatik bei Diagnose

Die Symptomatik bei Diagnosestellung eines Hirntumors hängt hauptsächlich von der Lokalisation der Raumforderung ab (122). Die häufigsten Symptome bei Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter sind Kopfschmerzen (33-37%), Erbrechen (18-32%), Gleichgewichts- und Gangstörungen (11-27%), sowie Krampfanfälle (9-15%) oder Sehstörungen (ca. 10%) (123,124). Da in der hier beschriebenen DG2 Kohorte die meisten Tumoren supratentoriell und überwiegend in den zerebralen Hemisphären (42/100) lagen, war das häufigste Symptom bei Diagnose Krampfanfälle (34/100) gefolgt von einer mehr oder weniger ausgeprägten Hirndrucksymptomatik (23/100). In Erwachsenenkohorten von DG2 sind Krampfanfälle mit 65-80% wesentlich häufiger (125), wobei das Auftreten von Krampfanfällen als günstiger Prognosemarker eingestuft wird (126). Dies wurde in dieser Arbeit nicht untersucht.

Die Dauer vom ersten Auftreten der Symptome bis zur Diagnose konnte nicht ermittelt werden, da diese Daten im Rahmen der SIOP-LGG Studie nicht erhoben wurden. Jedoch lässt sich aus zahlreichen Anamnesen schließen, dass in einigen Fällen mehrere Wochen, Monate und auch Jahre vergangen sind bis schließlich eine bildgebende Diagnostik erfolgte.

### 5.1.4 Lokalisation und Disseminierung

DG2 des Erwachsenenalters treten hauptsächlich supratentoriell auf mit einem Überwiegen der zerebralen Hemisphären (108). Diese Verteilung gilt auch im Kindesalter, wie in der nicht populationsbasierten Studie pädiatrischer LGG mit einem großen Anteil DG2 von Fouladi et al. (4) und in der vorliegenden DG2- Kohorte bestätigt wird. Die zerebralen Hemisphären sind die führende Lokalisation (69%) vor der SML. Die Häufigkeit der Lokalisation für die Subgruppen der DG2 oder der DA allein wird in der in Tab. 22 aufgeführten Literatur nicht angegeben. Noch häufiger als DA kommen pädiatrische ODG in jeder Altersklasse hemisphärisch vor (55,115). In LGG-Kohorten von Chemotherapiepatienten, mit einem Großteil an PA, ist meist die SML die führende Lokalisation (11,13).

Das 5-Jahres OS und EFS liegt für Patienten mit DG2 des Hirnstamms der hier vorgestellten Kohorte deutlich unter dem der anderen Lokalisationen. Fast zwei Drittel der Hirnstammpatienten benötigten ein oder mehrere nicht-chirurgische Therapien und über ein Drittel dieser Patienten sind im Beobachtungszeitraum verstorben. Zu dem ungünstigeren Verlauf trägt bei, dass in dieser Lokalisation besonders häufig nur eine initiale Biopsie erfolgte bzw. erfolgen konnte, um mögliche oft schwerwiegende neurologische Folgeschäden zu verhindern. Obwohl nur bei einem Patienten mit Hirnstamm-DG2 kein Ereignis (Tumorprogress oder Therapiebeginn) aufgetreten war, konnte bei der Hirnstammkohorte durch Re-OPs und zum Teil wiederholte Chemotherapien eine zumindest vorübergehende Krankheitsstabilisierung erreicht werden. Die ergänzende molekulare Diagnostik deckte zudem auf, dass in dieser Gruppe auch Histon-mutierte Tumoren mit ungünstigem Gesamtverlauf zu finden sind (siehe Abschnitt 5.2.).

In der Literatur wird bei 3-5% der Patienten eine disseminierte pLGG-Erkrankung bei Diagnose und bei 3,7-7% im Verlauf bei Progression (sekundäre Disseminierung) beschrieben. Der Anteil mit primärer oder sekundärer Disseminierung lag in der LGG-Kohorte der Vorgängerstudie HIT-LGG 1996 bei 5,2% (2,7% im Verlauf) (15,127–130) und bei den DA bei 17% (15). In der hier vorgestellten DG2-Kohorte fand sich bei keinem Patienten eine primäre Disseminierung und nur bei 2% trat eine sekundäre Tumorabsiedelung auf. Eine separate Analyse des OS und EFS der disseminierten DG2 erfolgte aufgrund der geringen Patientenzahl nicht.

#### 5.1.5 MRT-Eigenschaften bei Diagnose und im Verlauf

Während im Verlauf der Vorgängerstudie HIT-LGG 1996 nur ca. 10% der Diagnose-MRTs referenzradiologisch befundet wurden (12), stieg der Anteil auf 75% für diese Kohorte.

Ein Tumordurchmesser (größter Durchmesser aus der Messung in den 3 verschiedenen Ebenen) von  $\geq 6$  cm kann ein Risikofaktor für eine Progression in DG2 von Erwachsenen darstellen (131). Bei Oligodendrogliomen im Kindes- und Jugendalter traten in einer Untersuchung von Goel et al. ab einem größten Durchmesser von  $>3$  cm früher Todesfälle auf (Risikofaktor für OS), während dies bei Erwachsenen nicht nachgewiesen werden konnte. Allerdings waren sowohl anaplastische ODG WHO Grad III, als auch nicht-anaplastische ODG WHO Grad II in dieser Untersuchung zusammengefasst worden (55).

Auf der Basis der Tumorgrößeneinteilung von  $\leq 3$  und  $>3$  cm des größten Durchmessers bei Diagnose sind OS und EFS in der hier vorgestellten DG2-Kohorte ungünstiger bei den größeren Gliomen und bestätigen damit die Ergebnisse von Goel et al. (55). Allerdings zeigt auch die Verteilung des primären Resektionsausmaßes mehr komplette und subtotale Resektionen bei den Tumoren mit kleinerem maximalem Durchmesser<sup>4</sup>.

Bei DG2 im Erwachsenenalter wurde eine KM-Aufnahme bei Diagnose in ca. 15% der Fälle beschrieben und stellte in der Arbeit von Zhou et al. einen Marker für eine frühere Progression dar (54). Meist gilt bei Erwachsenen-LGG das Neuauftreten einer KM-Aufnahme oder deren Zunahme, insbesondere wenn sie fokal begrenzt ist, als Anzeichen für eine Progression bzw. sogar eine Malignisierung (132). Für pädiatrische LGG konnte gezeigt werden, dass das KM-Verhalten variabel sein kann ohne einen definitiven Rückschluss auf den weiteren Verlauf zuzulassen (133). Für pLGG bzw. DG2 liegen bislang keine Daten vor, ob eine KM-Aufnahme bei Diagnose das Überleben beeinflusst.

Für das Überleben fand sich in der in dieser Arbeit vorgestellten DG2-Kohorte kein Unterschied im Hinblick auf das Vorhandensein oder Fehlen einer KM-Aufnahme bei Diagnose, jedoch ist das EFS ungünstiger für Patienten mit KM-Aufnahme bei Diagnose. Unabhängig davon war bei 75% der malignisierten DG2 eine neue und in 33% eine zunehmende KM-Aufnahme aufgetreten. Dennoch lässt die kleine Patientenzahl keinen definitiven Schluss zu, inwieweit eine Veränderung des KM-Verhaltens bei pädiatrischen DG2 ein Hinweis für eine Malignisierung ist.

Für HGG im Erwachsenen- und Kindesalter ist das Vorhandensein eines peritumoralen Ödems ein typisches Charakteristikum, je nach Ausprägung konnte für Erwachsene gezeigt werden, dass es ein ungünstiger Prognosemarker für das OS darstellt (19,134). In DG2 von Erwachsenen liegt meist kein tumorumgebendes Ödem vor bzw. ist dies nur gering ausgeprägt. In der in dieser Arbeit untersuchten DG2 Kohorte bestand bei einem geringen Teil der Patienten ein Ödem um das Gliom bei Diagnose. Nur bei 12% dieser Patienten kam es zu einer Malignisierung.

Zysten sind typisch für PA im Erwachsenen- und Kindesalter können aber auch etwas seltener bei DG2 vorkommen (19,33,135). Bei einem Fünftel der Patienten in der hier

---

<sup>4</sup> Resektionsausmaß nach größtem Tumordurchmesser:  $\leq 3$  cm (n=39) und  $>3$  cm (n=41): komplette Resektion 31% vs. 12%, subtotal 15% vs. 2%, partiell 23% vs. 34% und Biopsie 31% vs. 51%.

beschriebenen DG2 Kohorte bestanden Zysten oder zystische Tumoranteile bei Diagnose.

Eine prognostische Aussage lässt sich für das Vorhandensein eines Ödems und von Zysten in dieser Untersuchung nicht treffen.

#### 5.1.6 Resektionsausmaß

Das Ausmaß der neurochirurgischen Tumorresektion wird in den verschiedenen Studien zu Erwachsenen-DG2 oder pädiatrischen LGG unterschiedlich definiert (z.B. komplette Resektion zum Teil bei nur 90% Tumorentfernung). Dies schränkt einen Vergleich der Häufigkeit des Resektionsausmaßes ein (56). In den LGG- Studien zu Kindern- und Jugendlichen wurden häufiger Tumolvolumenreduktionen (bis zu 90% in ODG-Kohorten), insbesondere komplette Resektionen (19%-56,9%), und seltener Biopsien (3-22,3%) durchgeführt (4,12,29,55,115). In Studien zu DG2 bei Erwachsenen werden 9-25% für komplette Resektionen und 36,6-47% für Biopsien (34,39,108–110,131) angegeben. Das Resektionsausmaß der hier vorgestellten DG2-Kohorte entspricht, bei vergleichbarer Verteilung der Lokalisation, dem von Erwachsenen.

Bei LGG treten nach kompletter Resektion wesentlich weniger Rezidive mit nachfolgender Tumorprogression auf als Progressionen nach inkompletter Resektion (17). Die Ergebnisse für DG2 bestätigen diese Feststellung. Dabei stellte in der Vorgängerstudie HIT-LGG-1996 eine inkomplette Resektion, besonders falls nur eine Biopsie erfolgte, einen ungünstigen Faktor für das OS und EFS dar (105). Eine gesonderte Risikoanalyse erfolgte in dieser Untersuchung nicht.

#### 5.1.7 NF1 Status

Nur in einzelnen Veröffentlichungen über pLGG-Kohorten wurden histologische Diagnosen bei Patienten mit NF1 explizit angegeben (24). Meist ist die Verteilung der Histologien nur aus reinen NF1-Patientengruppen bekannt. In der Vorgängerstudie HIT-LGG 1996 wurde bei 3 von 42 NF1-Studienpatienten (7,1%) mit histologischer Diagnosesicherung ein DA festgestellt (136). In der Gesamtkohorte der HIT-LGG 1996 Studie wurde bei 59 Patienten ein DA diagnostiziert, so dass die Häufigkeit von NF1 unter den DA dieser DA-Kohorte mit Beobachtungs- und Therapiepatienten mit 6,8% (3/55) anzunehmen ist. Die Häufigkeit einer NF1 in der hier vorgestellten Kohorte liegt

mit 4,5% vergleichbar (4/89 DA-Patienten). Keiner der 4 NF1-Patienten ist im Beobachtungszeitraum verstorben und durch Re-OPs bzw. Chemotherapie konnte eine Krankheitsstabilisierung oder komplette Remission erreicht werden.

### 5.1.8 Krankheitsverlauf

#### 5.1.8.1 Beobachtungsgruppe

Aus der hier vorgestellten DG2-Kohorte verblieb bis zum Zeitpunkt der Analyse fast zwei Drittel der Patienten unter Beobachtung ohne Chemo- oder Radiotherapie zur Krankheitsstabilisierung. Bei Patienten mit einer Tumorprogression im Verlauf war häufig initial nur eine Biopsie erfolgt. Durch eine zweite oder in seltenen Fällen dritte Re-OP konnte eine Tumorstabilisierung erreicht werden. Die DG2-Kohorte der HIT-LGG-1996 Studie umfasste mit 44/74 einen ähnlich großen Anteil von Patienten, die nur beobachtet wurden bzw. eine Re-OP erhielten (12).

Ein spontanes Sistieren von Tumorprogressionen konnte in der DG2-Kohorte beobachtet werden. Darüber hinaus kam es in einem Einzelfall zu einer spontanen Tumorverkleinerung ohne weitere Resektion, Chemo- oder Radiotherapie.

Der Zeitpunkt der ersten Tumor-OP (innerhalb der ersten 8 Wochen oder nach einer Beobachtungszeit von über 8 Wochen) hatte keinen Einfluss auf die Häufigkeit weiterer chirurgischer Interventionen (30% bzw. 27%).

Diese sogenannte Beobachtungsgruppe spiegelt die Heterogenität der Subgruppe der DG2 im natürlichen Verlauf wieder, durch die sich in verschiedenen Altersklassen an verschiedenen Lokalisationen und verschiedenen Resektionsausmaßen unterschiedliche Verläufe entwickeln. So ist sowohl eine rasche Progression wie auch eine spontane Regression möglich.

Anhand der in Abschnitt 5.2. diskutierten Ergebnisse der molekularen Analyse wird die Vielfältigkeit der DG2 in ihrem Verlauf mit möglichen biologischen Ursachen in Verbindung gebracht. Dazu gehört auch die Problematik der bei 9% der Beobachtungspatienten nachgewiesenen histologischen Malignisierung im Verlauf. Die Patienten wurden in ein Therapieprotokoll für HGG überführt.



### 5.1.8.2 Therapiegruppen

Entsprechend dem Therapiealgorithmus unterscheiden sich die Chemotherapie- und Radiotherapiegruppe hinsichtlich des medianen Alters bei Diagnose bzw. bei Therapiebeginn. In beiden Gruppen finden sich gehäuft Gliome der SML und Tumoren mit einem geringen Resektionsausmaß bei primärer Intervention. Es bestehen keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Geschlechtsverteilung oder der Beobachtungszeit. Die Histologie von OA und ODG sind prozentual weniger häufig in den nicht-chirurgischen Therapiegruppen vertreten.

#### 5.1.8.2.1 Chemotherapiegruppe

Die Einführung von Chemotherapiestrategien für LGG bei Kindern sollte den Beginn einer Radiotherapie zunächst bei sehr jungen Patienten hinauszögern, um deren Spätfolgen abzumildern. Inzwischen wurde die Altersgrenze zunehmend angehoben und es wurde mit z.T. mit aufeinanderfolgenden Chemotherapien versucht, eine Radiotherapie wegen der erhöhten Spätmortalität ganz zu verhindern (12,30,137). In Folge dieser Stratifizierung liegt das mediane Alter bei Therapiebeginn für die pädiatrischen Patienten in der Chemotherapiegruppe niedriger als in der Radiotherapiegruppe und ein direkter Vergleich von Radio- und Chemotherapiegruppe ist nicht möglich.

Für die Kombination von Carboplatin und Vincristin konnte für kindliche LGG bereits in den 1990er Jahren gezeigt werden, dass eine Tumorverkleinerung bzw. -stabilisierung erreicht werden kann (21). In der auf diesen Erfahrungen aufbauenden Vorgängerstudie HIT-LGG 1996 lagen das 10-Jahres-PFS für DA bei 42% (12). In der von Ater et al. veröffentlichten multizentrischen, randomisierten Chemotherapie-Studie der COG (Children's Oncology Group), in der die Therapieregime bestehend aus Carboplatin/Vincristin und TPCV verglichen wurden, lag das 5-Jahres-EFS (entspricht in der genannten Veröffentlichung hauptsächlich der Definition des PFS) insgesamt bei 34% (23). Die Daten der randomisierten Chemotherapiekohorte aus der SIOP-LGG 2004 Studie bestätigen dieses Ergebnis mit einem 5-Jahres PFS für DA im Standardinduktionsarm von 47% und einen Trend für ein schlechteres OS für diese histologische Subgruppe (13).

Das 5-Jahres PFS der hier beschriebenen DG2 ist vergleichbar mit dem von Ater et al. beschriebenen und liegt unter dem der anderen genannten Arbeiten.

Das progressionsfreie Überleben repräsentiert nur das erste Ereignis nach erster nicht-chirurgischer Therapie. Mit einer primären Chemotherapie wird gegenüber einer primären Radiotherapie eine höhere Progressionsrate in Kauf genommen. Daher ist der Verlauf nach weiteren Folgetherapien einzubeziehen, mit denen für einen größeren Anteil der Patienten langfristig durch Folgetherapien oder Re-Operationen eine Krankheitsstabilisierung oder Tumorregression erreicht werden kann. Dies gilt auch für diese DG2-Kohorte innerhalb des Beobachtungszeitraums von median 8 Jahren.

Auch für die DG2 des Kindes- und Jugendalters kann somit die Kombinationschemotherapie von Vincristin und Carboplatin als Standard für die Erstlinientherapie angesehen werden.

#### *5.1.8.2.2 Radiotherapiegruppe*

Die Radiotherapie stellt seit vielen Jahrzehnten neben dem chirurgischen Vorgehen die Therapie der Wahl vor allem von nicht komplett resezierbaren DG2 im Erwachsenenalter, dar (138). In den großen Therapiestudien wurden seit den 1990er Jahren für  $\geq 16$ -18-jährige Patienten, 5-Jahres OS und PFS von 58%-72% bzw. 40-55% angegeben (siehe Tab. 22) (34,35,39,110,139). Nachdem anfänglich die Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter in allen Altersklassen als Erstlinientherapie - vor allem progredienter LGG - eingesetzt wurde, wurde die Indikation zur RT zunehmend auf ältere Kinder- und Jugendliche ( $\geq 5$ -8 Jahre) begrenzt, wobei sie weiterhin häufig die Therapie der Wahl bei erneuter Progression oder Rezidiv darstellt (57,140). Die Ergebnisse nach RT sind für pädiatrische DG2 günstiger als in den Erwachsenenstudien mit einem 5-Jahres OS bzw. PFS von 84-97% bzw. 50-61%.

In der HIT-LGG 1996 Studie lag das 10-Jahres PFS für die Radiotherapiepatienten bei 70% (105). Dieses Ergebnis wird für die DG2 mit den Daten der hier vorgestellten Radiotherapiegruppe bestätigt. Dabei liegt das mediane Alter bei Radiotherapiebeginn mit 13 Jahren höher als in vergleichbaren Radiotherapiekohorten (6,7-9 Jahren). Ältere Jugendliche erhalten häufiger primär eine Radiotherapie - was gleichzeitig den höheren Anteil an Patienten mit Erstlinien-Radiotherapie (49%) erklärt - im Vergleich zu anderen, populationsbasierten Kohorten, die alle LGG Entitäten einschließen (Stokland et al. und Gnekow et al. 31,5-41%) (11,105).

In zahlreichen Fällen wurde in der hier vorgestellten Kohorte die Radiotherapie bei erneuter Tumorprogression nach ein oder mehreren Chemotherapiekombinationen zur Krankheitsstabilisierung eingesetzt.

Anhand der Ergebnisse kann festgestellt werden, dass die Radiotherapie vor allem für ältere Kinder- und Jugendliche eine Option der Erstlinientherapie darstellt und insbesondere als Folgetherapie Anwendung findet.

**Tabelle 22 – Beobachtungs- und Therapiestudien - Pädiatrische DG2**

Autor, Jahr (Studienname)	Histologische Differenzierung: Diffuse oligodendrogliale Tumore (DOT) oder diffuses Astrozytom WHO Grad II (DA) und Kurzbeschreibung Studiendesign	Eingeschlossene Fälle 0-15,99, 17,99 oder 20,99 Jahre (Anzahl und % der histologischen Diagnosen DA, DOT)	Erstlinien- Therapieregime bzw. weitere Beobachtung nach erster Tumor-OP	Outcome (OS, EFS, PFS, Hazard Ratio), Kommentar	
Pollack 1995 (106)	DA, DOT (retrospektiv, Beobachtungs- und Therapiepatienten) <i>nur zerebrale Hemisphären</i>	20 (29%) und 28 (40%)	Beobachtung oder Chemotherapie oder Radiotherapie	10-Jahres OS 82%, 10 Jahres PFS 76% 10-Jahres OS 100%, 10 Jahres PFS 67-83%	
Packer 1997 (21)	DA (prospektiv, Therapiepatienten)	32 (41%)	Vincristin + Carboplatin (VC)	2-Jahres PFS 63 %	
Fouladi 2003 (4)	DA (prospektiv, Therapiepatienten)	34 (48%)	HGG-Therapieregime Polychemotherapie bzw. Chemo-radiotherapie	5-Jahres OS 64% 5-Jahres PFS 52%	
Peters 2004 (115)	DOT (retrospektiv, Beobachtungs- und Therapiepatienten)	32 (100%)	Beobachtung oder Chemotherapie oder Radiotherapie	5-Jahres OS 84,4% 5-Jahres EFS 81,3%	
Mishra 2006 (117)	DA DOT (retrospektiv, Therapiepatienten)	52 (100%) 38 (100%)	Radiotherapie b. Diagnose Radiotherapie im Verlauf	5-Jahres OS 84% 5 Jahres PFS 61% 5-Jahres OS 97% 5 Jahres PFS 50%	
Fisher 2008 (29)	DA (retrospektiv, Beobachtungs- und Therapiepatienten)	27 (10%)	Beobachtung oder Chemotherapie oder Radiotherapie	5-Jahres OS 48% 3-Jahres PFS* 40%	
Massimino 2010 (116)	DA (prospektiv, Therapiepatienten)	2 (8,3%)	Cisplatin + Etoposid (CE)	»ungünstiger Verlauf«, beide Pat. Malignisierung zu GBM, bei beiden keine IDH1-Mutation	
Stokland 2010 (11)	DA (populationsbezogen, prospektiv, Beobachtungs- und Therapiepatienten)	38 (7,0%)	VC	5-Jahres OS 76,5 % 5-Jahres PFS* 42,6%	Histologie DA ist Risikofaktor für OS und PFS: Hazard Ratio (95% CI): 1,99 (1.11–3.58) für OS und PFS
Oh 2011 (141)	DA, DOT (retrospektiv, Beobachtungs- und Therapiepatienten)	28 (21%)	Beobachtung oder Chemotherapie oder Radiotherapie	7-Jahres OS 88% (n=1 PXA mit eingeschlossen) 7-Jahres FFP* 63%	
Gnekow 2012 (12) (HIT-LGG 1996)	DOT (prospektiv, Beobachtungs- und Therapiepatienten)	15 (1,6%)			
	DA (populationsbezogen, prospektiv, Beobachtungs- und Therapiepatienten)	59 (6,4%)	Beobachtung oder VC oder konventionelle Radiotherapie (RT)	10-Jahres OS 87% 10-Jahres EFS 40% 10-Jahres PFS: CV: 42% / RT: 70%	Histologie DA ist kein Risikofaktor für Progression: Hazard Ratio (95% CI): 0.87 (0.30; 2.54)
Creach 2012 (32)	DOT (retrospektiv, Beobachtungs- und Therapiepatienten)	37 (100%)	Beobachtung oder Chemotherapie oder Radiotherapie	5-Jahres OS 93,4% 5-Jahres PFS 66,4%	
Ater 2012 (23)	DA (prospektiv, Therapiepatienten)	28 (10%)	VC 12 (9%) TPCV 16 (12%)	5-Jahres OS 79% 5-Jahres EFS 34%	
Bandopadhyay 2014 (5) (SEER Datenbank 1973-2008)	DA (populationsbezogen, retrospektiv, Beobachtungs- und Therapiepatienten)	260 (6%)	Beobachtung oder Chemotherapie oder Radiotherapie	10-Jahres OS >80%	
Gnekow 2017 (13) (SIOP-LGG 2004)	DA (populationsbezogen, prospektiv, Therapiepatienten)	49 (11,1%)	VC 25 (10%) VCE 24 (9,7%)	5-Jahres OS 80 % (VC) und 65,7% (VCE) 5-Jahres PFS 47,3 % (VC) und 38,8 % (VCE)	Histologie DA: Hazard Ratio (95% CI): 5,56 (2,52-12,23)
Goel 2018 (55)	DOT (retrospektiv, Beobachtungs- und Therapiepatienten)	138 (72%)	Beobachtung oder Chemotherapie oder Radiotherapie	10-Jahres OS 93% (Anaplastische ODG und nicht-anaplastische ODG zusammen berechnet)	
Ostrom 2018 (114) (SEER Datenbank 2011-2015)	DA (populationsbezogen, retrospektiv, Beobachtungs- und Therapiepatienten)	890	Beobachtung oder Chemotherapie oder Radiotherapie	5-Jahres OS 82,7%, 10-Jahres OS 80,4%	
	DOT	251		5-Jahres OS 92,2%, 10-Jahres OS 90,1%	

# Andere Definition PFS bei Fisher und Stokland: PFS Berechnung beginnt bereits nach Diagnose und nicht erst bei Therapiebeginn.

Keine Trennung in EFS (Zeitspanne der Beobachtung ohne Therapie) und PFS (Zeitspanne ab Therapiebeginn bis Ereignis) wie in der vorliegenden Arbeit und bei Gnekow 2012. \*FFP: Freedom from Progression: siehe PFS, SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (National Cancer Institute, USA)

## 5.2 Molekulare Gruppe

Mit 64/100 Patienten, bei denen molekulare Marker untersucht wurden, hat diese Serie im Literaturvergleich einen besonderen Umfang (142,18,50,73,33,48,143,144,69).<sup>5</sup>

Die histopathologische Primärbeurteilung der Patienten der SIOP-LGG 2004 Studie folgte der jeweils aktuellen WHO Klassifikation für Hirntumoren (7,9). Mit der umfassenden Revision der WHO-Klassifikation 2016 wurden molekulare Daten in die Tumorklassifikation der DG2 für Erwachsene aufgenommen. Die histopathologisch definierte Gruppe der DG2 wurde neu gegliedert, in diffus wachsende niedriggradige Gliome astrozytären oder oligodendroglialen Ursprungs (siehe Abb. 1). Für die Erwachsenengliome wurden das Vorhandensein einer IDH-Mutation und der Nachweis oder das Fehlen einer 1p/19q-Kodeletion diagnosebestimmend. Eine separate Einteilung für DG2 des Kindes- und Jugendalters erfolgte nicht (10).

Die Untersuchungen von Jones et al., Zhang et al. und Rodriguez et al. legen nahe, dass für DG2 des Kindes- und Jugendalters jedoch diese molekulare Charakterisierung nicht ausreichend ist, sondern dass eine Vielzahl molekularer Veränderungen nachweisbar sein kann (18,33,42). In dieser Arbeit können im Gegensatz zu den in Tab. 22 aufgeführten Studien die molekulargenetischen Daten, mit denen des Therapieansprechens in einer Zusammenschau betrachtet werden. Die z.T. an einzelnen Patienten oder Patientengruppen beschriebenen Verläufe bieten jedoch nur begrenzt Rückschlüsse auf die Prognose für andere Patienten mit vergleichbarem Gliom und molekularem Marker.

Voraussetzung für die ergänzende molekulare Diagnostik war die Verfügbarkeit von ausreichendem Tumor-(Rest-)Material. Entsprechend dem meist begrenzten Tumormaterial nach Biopsie war bei den Patienten, von denen keine weitere molekulargenetische Tumoranalyse erfolgen konnte (n=36), häufiger (78%) nur eine Biopsie durchgeführt worden. Bei den Patienten bei denen genügend Tumormaterial zur Verfügung stand, waren nur 20% der Patienten biopsiert worden.

---

<sup>5</sup> Teilaspekte dieser Arbeit wurden bereits auf folgenden Fachtagungen präsentiert: 18<sup>th</sup> International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology - ISPNO, Juni/Juli 2018, Denver, CO, USA; 19<sup>th</sup> International Congress of Neuropathology, September 2018, Tokyo, Japan; 92. wissenschaftliche Halbjahrestagung der GPOH, Oktober 2018, Wien, Österreich.

### 5.2.1 Histon-H3.3-K27M

Mit der Aktualisierung der WHO Klassifikation für Hirntumore im Jahre 2016 wurde mit dem diffusen Mittellinengliom mit Histon-Mutation eine neue Tumorentität eingeführt. Zu diesen Tumoren, die meist im Bereich des Thalamus, der Pons oder der Wirbelsäule gelegen sind, werden nun maßgeblich DIPG und im Thalamus gelegene diffus wachsende HGGs gezählt (10). Die Histon-Mutation kann bei GBM und AAIII von jüngeren Erwachsenen und vor allem von Kindern- und Jugendlichen nachgewiesen werden und die Mutation ist für HGG ein Risikofaktor für ein besonders schlechtes Überleben (83,84).

In Kohorten von pädiatrischen DA wurden ebenfalls Histon-Mutationen gefunden, alle Kinder und Jugendlichen mit dieser Mutation zeigten kein Ansprechen auf die LGG-Therapie und verstarben sehr rasch (80,145). Ein gleichzeitiges Auftreten einer Histon-Mutation mit einer IDH1-Mutation, BRAFV600E-Mutation, TP53-Mutation oder einem ATRX-Verlust wurde beschrieben (146).

In der hier vorgestellten Molekularen Gruppe wurde eine Histon-Mutation bei 9% der in der Mittellinie (Thalamus, Hirnstamm) gelegenen DG2 nachgewiesen. Es handelte sich dementsprechend ausschließlich um DA des Thalamus und Hirnstamms, die in allen Fällen bioptisch gesichert wurden. Das mediane Alter bei Diagnose deckte sich mit dem der Gesamtgruppe. Der mediane größte Tumordurchmesser bei Diagnose war ebenfalls vergleichbar mit der Gesamtgruppe. Bei 2 DG2 nahm der Tumor in der MRT Untersuchung bei Diagnose KM auf, Zysten oder ein Ödem fanden sich nicht. Die 3 Therapiepatienten mit Histon-Mutation zeigten kein Ansprechen auf eine Chemo- oder Radiotherapie. Bei einem Patienten wurde zusätzlich eine histologische Malignisierung nachgewiesen. Alle 4 Patienten verstarben nach kurzer Beobachtungszeit.

### 5.2.2 IDH1

Der IDH-Mutationsstatus wurde als wesentliches Kriterium der Einteilung von DG2 in die revidierte WHO-Klassifikation 2016 aufgenommen (siehe Abb. 1). Für DG2 des Erwachsenenalters ist die IDH1-Mutation hinweisend auf ein besseres Outcome (147,148). Die IDH1-Mutation konnte zudem bei Erwachsenen mit primären und sekundären AAIII und GBM nachgewiesen werden und stellt für HGG einen Marker für einen etwas günstigeren Verlauf dar (67,149).

Auch pädiatrische DA weisen in 0 - 12% und ODG in bis zu 75% der Fälle eine IDH1-Mutation auf (18,48,68,69,73,150,151). In der nicht populationsbezogenen Zusammenstellung von Johnson et al. konnte sogar bei 5/12 (42%) der pädiatrischen DA eine IDH1-Mutation nachgewiesen werden. (88). Die Mutation scheint nicht bei Patienten unter einem Alter von 8 Jahren aufzutreten, nur in Einzelfällen wurde sie überhaupt bei < 10 jährigen gefunden (150,151). Ein Einfluss auf das Überleben bestand bei DG2 im Kindes- und Jugendalter nicht, bzw. wurde dies nicht anhand einer prospektiven Studie untersucht. Da die IDH1-Mutation jedoch in sekundären HGG u.a. auch bei jungen Erwachsenen nachgewiesen wurde, wird diskutiert, dass Kinder und Jugendliche mit Nachweis einer IDH1-Mutation in engeren Abständen auf eine mögliche Progression oder ein Rezidiv untersucht werden sollten (87,151).

IDH2-Mutationen (Protein: R172K) kommen wesentlich seltener in Gliomen vor und es erfolgte bisher keine Untersuchung auf deren prognostische Bedeutung. Bei pädiatrischen DG2 wurde diese Mutation nicht nachgewiesen (67).

In der hier vorgestellten »Molekularen Gruppe« wurde eine IDH1-Mutation bei einem Teil der DG2 nachgewiesen. Bei den wenigen untersuchten OA kam diese Mutation nicht vor. Sie fand sich vornehmlich bei Adoleszenten mit Gliomen der zerebralen Hemisphären, nur ein Patient hatte bei Diagnose bzw. Resektion ein Alter unter 10 Jahren (9,8 Jahre). Der mediane Tumordurchmesser lag bei Diagnose etwas über dem der Gesamtgruppe. Spezifische Tumoraspekte in Bezug auf KM-Aufnahme oder Zysten ließen sich in der MRT-Untersuchung bei Diagnose nicht erkennen, im Gruppenvergleich bestand bei Diagnose ein das Gliom umgebendes Ödem.

Nur ein Fünftel der Patienten mit IDH1-Mutation benötigte eine nicht-chirurgische Therapie nach SIOP-LGG Protokoll. Jedoch traten in der IDH1-Gruppe 2 Malignisierungen auf und einer dieser Patienten verstarb an dem HGG.

Im Gegensatz zu Erwachsenen-DG2 fanden sich in der hier vorgestellten Untersuchung begleitend zur IDH1-Mutation in keinem der Fälle ein ATRX-Verlust oder eine 1p/19q Kodeletion. Dies unterstreicht die Sonderstellung der pädiatrischen DG2, die nicht ohne weiteres als Pendant zum Erwachsenengliom gesehen werden können (42). Bei Vorliegen einer IDH1-Mutation bei DG2 des Kindealters kann mit einem vergleichbaren Überleben wie der Gesamtgruppe der LGG gerechnet werden, jedoch sollte eine sekundäre Malignisierung bei Tumorprogression durch eine Materialgewinnung ausgeschlossen werden.

### 5.2.3 BRAFV600E

Eine BRAFV600E-Mutation wurde in unterschiedlicher Häufigkeit sowohl bei LGGs von Erwachsenen (9% in PA, 63% in pleomorphen Xanthoastrozytomen - PXA) und pädiatrischen Kohorten (19%, bis zu 25% in hemisphärischen LGG) nachgewiesen (69,74,79,81,143). Bei DG2 von Erwachsenen wurde diese Mutation nur in seltenen Fällen und nur für ODG beschrieben (79,152). Bei pädiatrischen DG2 wurde eine BRAFV600E-Mutation bei 9% der DG2 und bis zu 43,5% in der Subgruppe der DA beschrieben (49,69,79,80,144). Mehrfach wurde die BRAFV600E-Punktmutation bei pLGG als Hinweis für ein schlechteres Ansprechen auf eine nicht-chirurgische Therapie und eine höhere Progressionstendenz eingestuft (Risikofaktor für das PFS), aber für DG2 nicht eigens untersucht (49,80,82). Bei pädiatrischen LGG, bei denen es zu einer MT gekommen war, war zuvor häufiger eine BRAFV600E-Mutation nachgewiesen worden als in einer Vergleichsgruppe von LGG, bei denen keine Malignisierung aufgetreten war. Entsprechend fand sich diese Mutation seltener bei primären HGGs als bei sekundären HGGs (153).

In der hier vorgestellten »Molekularen Gruppe« wurde eine BRAFV600E-Mutation bei einem Teil der Patienten aus allen histologischen Subgruppen der DG2, vor allem in der SML und den zerebralen Hemisphären, nachgewiesen. Die Mutation kam in allen Altersgruppen mit einem Überwiegen der Gruppe der über 10-Jährigen vor. Der mediane Tumordurchmesser bei Diagnose war kleiner als in den Gruppen ohne BRAFV600E-Mutation und es konnte in der Hälfte der Fälle eine komplette Resektion erfolgen. In der MRT-Untersuchung bei Diagnose fanden sich häufiger Zysten als in den anderen Gruppen, insbesondere auch im Vergleich mit der BRAF-Fusion-Gruppe. Eine KM-Aufnahme oder ein Ödem waren im Gruppenvergleich etwa gleich häufig.

Eine Aussage über das Therapieansprechen von Patienten mit BRAFV600E-Mutation kann aufgrund der geringen Patientenzahl, die eine nicht-chirurgische Therapie erhielten, nicht erfolgen. Einer der beiden Therapiepatienten befindet sich nach einer konventionellen Radiotherapie in kompletter Remission. Bei dem zweiten Patienten, der aufgrund wiederholter Tumorprogression zwei aufeinanderfolgende Chemotherapien erhalten hatte, entwickelte in einem Beobachtungszeitraum von 1,2 Jahren eine Malignisierung zu einem AIII und der Patient verstarb. Eine Häufung sekundärer Transformationen lässt sich im Vergleich zur gesamten »Molekularen Gruppe« (8/64 Malignisierungen) nicht feststellen. Auch entwickelten diese Patienten nicht häufiger Progressionen und hatten kein ungünstigeres Überleben.



#### 5.2.4 KIAA1549:BRAF-Fusion

Eine KIAA-BRAF-Fusion wurde bei der Mehrheit der PA (bis zu 90%) im Kindes- und Jugendalter und in Einzelfällen bei DG2 beschrieben (40,77,82,154,155). Die Frequenz der BRAF-Fusion nimmt signifikant jenseits des Adoleszentenalters ab (72), wurde aber auch bei Erwachsenen mit LGG beschrieben. Der Nachweis einer BRAF-Fusion ist für pLGG ein Marker für ein günstigeres EFS und OS und eine MT kommt besonders selten vor (77,80,153). Für die Subgruppe der pädiatrischen DG2 wurde dies nicht untersucht.

In der hier vorgestellten »Molekularen Gruppe« wurde eine BRAF-Fusion bei einem Teil der DG2 ausschließlich bei DA - bei zumeist 5-9-jährigen Patienten - nachgewiesen. Die Hälfte der Tumore war im Kleinhirn lokalisiert. Die Häufigkeit einer KM-Aufnahme in der MRT-Untersuchung bei Diagnose unterschied sich nicht wesentlich von den anderen molekularen Gruppen. Weder ein Ödem noch Zysten traten im Gruppenvergleich besonders häufig oder selten auf. Der mediane größte Tumordurchmesser war deutlich kleiner als der der Gesamtgruppe. Zwar ließ sich nur in 1 Fall primär eine komplette Resektion erreichen, bei Progression im Verlauf wurden die Tumoren jedoch durch eine bzw. eine zweite Re-OP stabilisiert oder konnten vollständig entfernt werden. Dadurch liegt das EFS zwar niedriger als in der Gesamtgruppe, aber alle Patienten werden weiterhin beobachtet. Es trat keine Malignisierung im Beobachtungszeitpunkt auf.

### 5.3 TP53 und KI67/MIB-Labeling-Index

Für LGG des Erwachsenenalters wurde festgestellt, dass das Ausmaß der Expression von Ki67, darstellbar durch die Höhe des MIB-LI, ein Risikomarker für das Überleben ist (156,157). Sie fanden bei uneinheitlichen Ergebnissen jedoch letztendlich keinen Einzug in eine Risikostratifizierung (158,159). Für PA bei Kindern und Jugendlichen ist ab einem MIB-LI von  $\geq 2\%$  eine höhere Progressionstendenz (kürzeres PFS) beschrieben worden (64,65). Für DG2 in dieser Altersklasse sind keine Untersuchungen des MIB-LI in Verbindung mit Überlebensdaten oder Progressionsrate bekannt.

Ohne dass eine Risikofaktoranalyse erfolgte, kann anhand der in dieser Untersuchung erhobenen Daten für Ki67 konstatiert werden, dass bei DG2 mit einem MIB-LI von  $\geq 2\%$  oder  $< 2\%$  keine wesentlichen Unterschiede im Überleben oder der Progressionstendenz

bestehen. Auffällig ist jedoch, dass sämtliche Malignisierungen im Verlauf in der Kohorte der DG2 mit einem MIB-LI von >2% aufgetreten waren.

Bei DA im Erwachsenenalter kommt in bis zu der Hälfte der Fälle eine Mutation des TP53-Tumorsuppressorgens vor; der Nachweis dieser Mutation wird seit langem als potentieller Risikofaktor für eine erhöhte Progressionstendenz von Gliomen gesehen. Es konnte auch gezeigt werden, dass LGG bei denen es im Verlauf zu einer MT kam in 2/3 der Fälle eine TP53-Mutation trugen (160,161). In pädiatrischen HGGs wurden TP53-Mutationen ebenfalls festgestellt (162). Jedoch konnte eine TP53-Mutation nur selten oder teilweise überhaupt nicht in LGG von Kindern und Jugendlichen nachgewiesen werden und es existieren kaum gesicherte Aussagen über die Bedeutung für den Krankheitsverlauf für diese Subgruppe (42,163). In 23% der in dieser Arbeit vorgestellten »Molekularen Gruppe« kommen Tumoren vor, die in unterschiedlichem Ausmaß mit TP53 markierte Zellen aufweisen (15/64). Hauptsächlich handelt es sich um Proben aus Tumoren der zerebralen Hemisphären, ODG sind nicht darunter. Bis auf die DG2-Gruppe mit BRAF-Mutation war eine TP53-Mutation in allen anderen molekularen Gruppen vertreten. Auffallend ist, dass die Mehrzahl der Patienten mit TP53-Mutation in der sogenannten Beobachtungsgruppe geführt werden und ausschließlich Re-OPs und keine Radio- oder Chemotherapie erhielten. Bei einem Teil dieser Beobachtungspatienten mit TP53-Akkumulation entwickelte sich jedoch im Verlauf eine Malignisierung zu einem HGG.

## 5.4 Sekundäre Malignisierung

Eine MT oder ein »Upgrading« eines DG2 zu einem HGG wird im Erwachsenenalter in über 70% der Fälle beobachtet (36). Als Risikofaktoren für eine maligne Transformation werden inkomplette Resektion, Histologie eines DA, vorausgegangene Chemotherapie mit Temozolomid, höheres Alter bei Diagnose oder eine multilokuläre Lokalisation diskutiert (164,165). Inwieweit eine Radiotherapie nach Diagnose eines LGG die Wahrscheinlichkeit einer MT bei Erwachsenen erhöht, ist nicht sicher geklärt (35,166).

Bei pädiatrischen LGG ist ein Zusammenhang zwischen Malignisierung und stattgefundener Radiotherapie in retrospektiven Fallserien beschrieben worden (106,167). In der ebenfalls retrospektiven Arbeit von Broniscer et al. wurde für eine LGG Kohorte von 165 Kindern- und Jugendlichen eine kumulative 15-Jahres-Inzidenz von 6,7% für sekundäre HGGs beschrieben. Es handelte sich bei 6/11 Patienten mit

Malignisierung um DA (Alter bei Diagnose 0,8-16 Jahre), die in den zerebralen Hemisphären oder Thalamus lokalisiert waren und nach median 5,1 Jahren eine Transformation aufwiesen. In allen Fällen war eine Radio- (n=3) oder Chemotherapie (n=2) oder beides (n=1) durchgeführt worden (31,168). In der kanadischen populationsbasierten Untersuchung von Mistry et al. wurde die Häufigkeit einer MT bei pädiatrischen LGG mit 2,9% angegeben in einem Zeitraum von bis zu 20 Jahren nach LGG-Diagnose. Eine BRAFV600E-Mutation wurde häufiger in der Gruppe der später malignisierten LGG nachgewiesen. Daneben wurde eine CDKN2A-Deletion<sup>6</sup> ebenfalls häufiger in der Gruppe der sekundär Malignisierten nachgewiesen. Zum Teil kamen auch malignisierten LGG vor, in denen beide Mutationen bestanden (153).

In der in dieser Arbeit vorgestellten DG2-Kohorte traten im Vergleich zu den Daten von Mistry et al. prozentual mehr Fälle von MT auf, wobei in einzelnen Fällen ausschließlich radiologische Kriterien die HGG Diagnose stützen. Bei einem Teil der malignisierten Tumoren war eine Radiotherapie (mit oder ohne Chemotherapie) vor der Tumortransformation zu einem HGG durchgeführt worden, aber die Hälfte der Patienten hatte weder Chemo- noch Radiotherapie erhalten. Das mediane Alter bei LGG Diagnose war vergleichbar mit dem der Gesamtgruppe und es handelte sich hauptsächlich um hemisphärische oder thalamische DG2. Bei histologischer Diagnose waren mehrheitlich Biopsien erfolgt. ODG waren nicht vertreten. Aufgrund der geringen Fallzahlen lässt sich eine Häufung der MT in den einzelnen Subgruppen nicht bewerten.

In der Gruppe der Tumore mit TP53-Akkumulation unterschiedlichen Ausmaßes, kam es häufiger zu einer Malignisierung als in der gesamten »Molekularen Gruppe« (20% vs. 12,5%). Bei 38% der Patienten, bei denen im Verlauf eine sekundäre Malignisierung auftrat, wurde wiederum ein MIB-LI von  $\geq 2\%$  und eine TP53-Akkumulation festgestellt. Diese Zahlen sind hinweisend auf eine Bedeutung des MIB-LI und einer TP53-Mutation für ein erhöhtes Risiko einer MT in pädiatrischen DG2. Eine weitere Bewertung ist aufgrund der geringen Patientenzahlen jedoch nicht möglich.

---

<sup>6</sup> In der vorliegenden Arbeit wurde die CDKN2A-Deletion nicht untersucht.

## 5.5 Zielgerichtete Therapie (»targeted therapy«)

Bei Nachweis einer BRAFV600E-Punktmutation stehen für diese Mutation spezifische Inhibitoren als Therapieoption zur Verfügung, die bei sehr kleinen Fallzahlen bei Kindern und Jugendlichen mit LGG bereits eingesetzt wurden (169,170). Auch für LGG-Patienten mit Nachweis der KIAA1549:BRAF-Fusion gibt es vielversprechende Therapieansätze mit spezifischen Inhibitoren, die die zugrundeliegende Aktivierung des MAPK-Signalwegs (MAPK: mitogen-activated protein kinase) blockieren sollen (171,172). Jedoch wurde der therapeutische Stellenwert, insbesondere für LGG im Kindes- und Jugendalter, noch nicht vollständig geprüft. Eine grundlegende Voraussetzung, dass zielgerichtete Therapieansätze, die sogenannte »targeted therapy«, angewendet werden können, ist neben der histopathologischen Diagnosefindung die zusätzliche gezielte molekulargenetische Untersuchung des Tumormaterials. Man muss daher annehmen, dass zukünftige Therapieprotokolle eine ausreichende Materialgewinnung und Asservierung von Tumormaterial voraussetzen werden. Auch bei Tumorrezidiv oder Tumorprogression im Verlauf wäre eine erneute Materialgewinnung notwendig, gerade dann, wenn bei der primären Operation oder Biopsie nicht genug Material für eine entsprechende Molekulardiagnostik zur Verfügung stand.

## 6. Zusammenfassung

Bei den diffusen Gliomen WHO Grad II (DG2) der Patientenkohorte dieser Arbeit entwickeln sich vielfältige Krankheitsverläufe. Der gültige Therapiealgorithmus für niedriggradige Gliome (LGG) des Kindes- und Jugendalters kann diesen variablen natürlichen Verlauf aufnehmen und die notwendigen therapeutischen Weichenstellungen anbieten, die von einer Beobachtung nach Diagnosestellung bis zur Notwendigkeit multipler chirurgischer Operationen (Re-OPs) und nicht-chirurgischer Folgetherapien reichen können.

Die Analyse des Erkrankungsverlaufes dieses prospektiv erfassten und beobachteten Patientenkollektivs von pädiatrischen DG2 mit ergänzenden molekularen Tumorcharakteristika führt zu folgenden Schlussfolgerungen und Handlungsempfehlungen:

- Der Nachweis einer Histon-H3.3-K27M-Mutation bei DG2 der Mittellinie lässt einen ungünstigen klinischen Verlauf erwarten, so dass diese Patienten eher einer intensiven Behandlungsstrategie im Sinne von hochmalignen Gliomen (HGG) zugeführt werden sollten.
  - Insbesondere bei thalamischen Tumoren sollten eine histologische und molekulargenetische Tumoruntersuchung angestrebt werden, u.a. zum Ausschluss einer Histon-H3.3-K27M-Mutation.
- DG2 mit dem Nachweis einer BRAFV600E-Mutation zeigen nicht zwingend einen ungünstigen Verlauf. Sie können im Rahmen der jeweils aktuellen Studienstrategie adäquat behandelt werden.
  - Die molekularhistologische Diagnostik sollte das Vorliegen assoziierter Mutationen, z.B. CDKN2A, überprüfen, da in der Literatur eine maligne Transformation beim Vorliegen beider Mutationen häufiger beschrieben wurde.
- Patienten mit einem DG2 und dem Nachweis einer IDH1-Mutation, BRAFV600E-Mutation oder BRAF-Fusion haben ein zur LGG-Gesamtkohorte bzw. den pilozytischen Astrozytomen WHO Grad I vergleichbares 5-Jahres-Gesamtüberleben (5-Jahres OS). Bei IDH1- und BRAFV600E-Mutation können sekundäre Malignisierungen vorkommen.
  - Es ist zukünftig zu prüfen, ob das Vorliegen assoziierter Mutationen oder bestimmte molekulargenetische Befundkombinationen für eine nachfolgende maligne Evolution sprechen.

- Auch in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit DG2 gilt der Grundsatz, dass bei der Entscheidung für eine größtmögliche Resektion das Risiko von neurologischen und psychologischen Folgeschäden besonders sorgfältig bedacht werden sollte.
- Eine nicht-chirurgische Therapie kann in Einzelfällen, durch wiederholte Resektionen unterschiedlichen Ausmaßes bei DG2, aufgeschoben werden.
- Sowohl Radiotherapie als auch verschiedene Chemotherapieregime sind wirksam als Primär- oder Folgetherapie in DG2 bei Kindern und Jugendlichen.
  - Bei vorliegender Therapieindikation ist daher eine primäre Chemotherapie zur Vermeidung radiogener Spätschäden zu empfehlen.
- Bei DG2 können ein größter Tumordurchmesser von >3 cm und unabhängig davon eine Kontrastmittelaufnahme bei Diagnose ein Hinweis auf eine frühe Tumorprogression sein. Eine neu aufgetretene Kontrastmittelaufnahme ist verdächtig für eine sekundäre Malignisierung und es sollte eine Probegewinnung zur Klärung einer möglichen Transformation des DG2 zu einem HGG erfolgen.
- Aus den MRT-Eigenschaften (Kontrastmittelverhalten, Ödem, Zysten) lässt sich nicht unmittelbar auf das Vorhandensein bestimmter Mutationen schließen.

In dieser Arbeit wird die bisher größte Kohorte von DG2 des Kindes- und Jugendalters, die nach einer einheitlichen Strategie behandelt und beobachtet wurden, im Besonderen im Hinblick auf die molekulargenetische Differenzierung, untersucht. In zukünftigen Therapieoptimierungsstudien sollte die Analyse des Einflusses des genetischen Profils eines LGG ein zentrales Element darstellen, um die Behandlungsergebnisse von Kinder- und Jugendlichen mit Hirntumoren weiter verbessern zu können.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Qaddoumi I, Sultan I, Gajjar A. Outcome and Prognostic Features in Pediatric Gliomas: A Review of 6212 Cases From the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Cancer*. 2009;115(24):5761–70.
2. Pietsch T. Neuropathologie kindlicher ZNS-Tumoren. In: Bächli H, Lütschg J, Messing-Jünger M, Herausgeber. *Pädiatrische Neurochirurgie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018 [zitiert 3. Oktober 2018]. S. 357–78. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/978-3-662-48700-6\\_33](https://doi.org/10.1007/978-3-662-48700-6_33)
3. Yiallourous M, Tallen G. Niedrigmaligne Gliome [Internet]. Berlin: Pediatric Oncology and Hematology Publications; 2007 [zitiert 3. Oktober 2018]. Verfügbar unter: [http://www.kinderkrebsinfo.de/e9031/e10566/e37209/index\\_ger.html](http://www.kinderkrebsinfo.de/e9031/e10566/e37209/index_ger.html)
4. Fouladi M, Hunt DL, Pollack IF, Dueckers G, Burger PC, Becker LE, u. a. Outcome of children with centrally reviewed low-grade gliomas treated with chemotherapy with or without radiotherapy on Children's Cancer Group high-grade glioma study CCG-945. *Cancer*. 2003;98(6):1243–52.
5. Bandopadhyay P, Bergthold G, London WB, Goumnerova LC, Morales La Madrid A, Marcus KJ, u. a. Long-Term Outcome of 4,040 Children Diagnosed With Pediatric Low-Grade Gliomas: An Analysis of the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Database. *Pediatr Blood Cancer*. Juli 2014;61(7):1173–9.
6. Zülch KJ. Histological typing of tumours of the central nervous system. Geneva: World Health Organization; 1979.
7. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol Zurich Switz*. Juli 1993;3(3):255–68.
8. Kleihues P, Cavenee WK, Herausgeber. *Pathology and genetics of tumours of the nervous system*. Lyon: IARC Press; 2000. 314 S.
9. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. *WHO Classification of tumours of the central nervous system*. Lyon: IARC Press; 2007.
10. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, u. a. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016;131(6):803–20.

11. Stokland T, Liu J-F, Ironside JW, Ellison DW, Taylor R, Robinson KJ, u. a. A multivariate analysis of factors determining tumor progression in childhood low-grade glioma: a population-based cohort study (CCLG CNS9702). *Neuro-Oncol.* Dezember 2010;12(12):1257–68.
12. Gnekow AK, Falkenstein F, Hornstein SV, Zwiener I, Berkefeld S, Bison B, u. a. Long-term follow-up of the multicenter, multidisciplinary treatment study HIT-LGG-1996 for low-grade glioma in children and adolescents of the German Speaking Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Neuro-Oncol.* 2012;14(10):1265–84.
13. Gnekow AK, Walker DA, Kandels D, Picton S, Perilongo G, Grill J, u. a. A European randomised controlled trial of the addition of etoposide to standard vincristine and carboplatin induction as part of an 18-month treatment programme for childhood ( $\leq 16$  years) low grade glioma – A final report. *Eur J Cancer.* August 2017;81:206–25.
14. Tonn J-C, Westphal M, Rutka JT, Grossman SA. *Neuro-Oncology of CNS Tumors.* Springer Science & Business Media; 2005. 736 S.
15. von Hornstein S, Kortmann R-D, Pietsch T, Emser A, Warmuth-Metz M, Soerensen N, u. a. Impact of chemotherapy on disseminated low-grade glioma in children and adolescents: Report from the HIT-LGG 1996 trial. *Pediatr Blood Cancer.* 1. Juli 2011;56(7):1046–54.
16. Pallud J, Varlet P, Devaux B, Geha S, Badoual M, Deroulers C, u. a. Diffuse low-grade oligodendrogliomas extend beyond MRI-defined abnormalities. *Neurology.* 25. Mai 2010;74(21):1724–31.
17. Wisoff JH, Sanford RA, Heier LA, Sposto R, Burger PC, Yates AJ, u. a. Primary Neurosurgery for Pediatric Low-Grade Gliomas: A Prospective Multi-Institutional Study From the Children’s Oncology Group. *Neurosurgery.* 1. Juni 2011;68(6):1548–55.
18. Zhang J, Wu G, Miller CP, Tatevossian RG, Dalton JD, Tang B, u. a. Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas. *Nat Genet.* 2013;45(6):602–12.
19. Fleischhack G, Rutkowski S, Pfister S, Pietsch T, Tippelt S, Warmuth-Metz M, u. a. ZNS-Tumoren. In: Niemeyer C, Eggert A, Herausgeber. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018 [zitiert 3. Oktober 2018]. S. 359–418. (Springer Reference Medizin). Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/978-3-662-43686-8\\_23](https://doi.org/10.1007/978-3-662-43686-8_23)



20. Torres-Reveron J, Piepmeier JM, Becker KP. Clinical Presentation in Diffuse Low-Grade Gliomas. In: Duffau H, Herausgeber. Diffuse Low-Grade Gliomas in Adults: Natural History, Interaction with the Brain, and New Individualized Therapeutic Strategies [Internet]. London: Springer London; 2013 [zitiert 3. Oktober 2018]. S. 179–88. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2213-5\\_12](https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2213-5_12)
21. Packer RJ, Ater J, Allen J, Phillips P, Geyer R, Nicholson HS, u. a. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 1997;86(5):747–54.
22. Prados M, Edwards M, Rabbitt, J, Lamborn K, Davis R, Levin VA. Treatment of pediatric low- grade gliomas with a nitrosourea-based multiagent chemotherapy regimen. *J Neurooncol.* 1997;32:235–41.
23. Ater JL, Zhou T, Holmes E, Mazewski CM, Booth TN, Freyer DR, u. a. Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: A report from the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2641–7.
24. Ater JL, Xia C, Mazewski CM, Booth TN, Freyer DR, Packer RJ, u. a. Nonrandomized comparison of neurofibromatosis type 1 and non-neurofibromatosis type 1 children who received carboplatin and vincristine for progressive low-grade glioma: A report from the Children’s Oncology Group. *Cancer.* 2016;122(12):1928–36.
25. Gururangan S, Fisher MJ, Allen JC, Herndon JE, Quinn JA, Reardon DA, u. a. Temozolomide in children with progressive low-grade glioma. *Neuro-Oncol.* April 2007;9(2):161–8.
26. Packer RJ, Jakacki R, Horn M, Rood B, Vezina G, MacDonald T, u. a. Objective response of multiply recurrent low-grade gliomas to bevacizumab and irinotecan. *Pediatr Blood Cancer.* Juli 2009;52(7):791–5.
27. Lafay-Cousin L, Holm S, Qaddoumi I, Nicolin G, Bartels U, Tabori U, u. a. Weekly vinblastine in pediatric low-grade glioma patients with carboplatin allergic reaction. *Cancer.* 15. Juni 2005;103(12):2636–42.
28. Mishra KK, Squire S, Lamborn K, Banerjee A, Gupta N, Wara WM, u. a. Phase II TPDCV protocol for pediatric low-grade hypothalamic/chiasmatic gliomas: 15-Year update. *J Neurooncol.* 2010;100(1):121–7.

29. Fisher PG, Tihan T, Goldthwaite PT, Wharam MD, Carson BS, Weingart JD, u. a. Outcome analysis of childhood low-grade astrocytomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(2):245–50.
30. Krishnatry R, Zhukova N, Guerreiro Stucklin AS, Pole JD, Mistry M, Fried I, u. a. Clinical and treatment factors determining long-term outcomes for adult survivors of childhood low-grade glioma: A population-based study. *Cancer*. 15. April 2016;122(8):1261–9.
31. Broniscer A, Baker SJ, West AN, Fraser MM, Proko E, Kocak M, u. a. Clinical and molecular characteristics of malignant transformation of low-grade glioma in children. *J Clin Oncol*. 2007;25(6):682–9.
32. Creach KM, Rubin JB, Leonard JR, Limbrick DD, Smyth MD, Dacey R, u. a. Oligodendrogliomas in children. *J Neurooncol*. 1. Januar 2012;106(2):377–82.
33. Rodriguez FJFJ, Tihan T, Lin D, McDonald W, Nigro J, Feuerstein B, u. a. Clinicopathologic Features of Pediatric Oligodendrogliomas: A Series of 50 Patients. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(3):1058–70.
34. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, u. a. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1. Oktober 1996;36(3):549–56.
35. Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, u. a. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet Lond Engl*. September 2005;366(9490):985–90.
36. Sanai N, Chang S, Berger MS. Low-grade gliomas in adults: A review. *J Neurosurg*. 1. November 2011;115(5):948–65.
37. Bauchet L. Epidemiology of Diffuse Low-Grade Gliomas. In: Duffau H, Herausgeber. *Diffuse Low-Grade Gliomas in Adults: Natural History, Interaction with the Brain, and New Individualized Therapeutic Strategies* [Internet]. London: Springer London; 2013 [zitiert 3. Oktober 2018]. S. 9–30. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2213-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2213-5_2)
38. Rudà R, Bertero L, Soffietti R. Natural History and Spontaneous Prognostic Factors. In: Duffau H, Herausgeber. *Diffuse Low-Grade Gliomas in Adults: Natural*

History, Interaction with the Brain, and New Individualized Therapeutic Strategies [Internet]. London: Springer London; 2013 [zitiert 3. Oktober 2018]. S. 265–75. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2213-5\\_18](https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2213-5_18)

39. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, u. a. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1344–55.

40. Pfister S, Janzarik WG, Remke M, Ernst A, Werft W, Becker N, u. a. BRAF gene duplication constitutes a mechanism of MAPK pathway activation in low-grade astrocytomas. *J Clin Invest*. 1. Mai 2008;118(5):1739–49.

41. Schlegel U. Neue WHO-Klassifikation der Hirntumoren und Folgen für die neurologische Therapie. *InFo Neurol Psychiatr*. 1. Mai 2017;19(5):46–54.

42. Jones DTW, Mulholland SA, Pearson DM, Malley DS, Openshaw SWS, Lambert SR, u. a. Adult grade II diffuse astrocytomas are genetically distinct from and more aggressive than their paediatric counterparts. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2011;121(6):753–61.

43. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RGW, Aldape KD, Yung WKA, Salama SR, u. a. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med*. 25. Juni 2015;372(26):2481–98.

44. Kreiger PA, Okada Y, Simon S, Rorke LB, Louis DN, Golden JA. Losses of chromosomes 1p and 19q are rare in pediatric oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1. April 2005;109(4):387–92.

45. Liu X-Y, Gerges N, Korshunov A, Sabha N, Khuong-Quang D-A, Fontebasso AM, u. a. Frequent ATRX mutations and loss of expression in adult diffuse astrocytic tumors carrying IDH1/IDH2 and TP53 mutations. *Acta Neuropathol (Berl)*. November 2012;124(5):615–25.

46. Buckner J, Giannini C, Eckel-Passow J, Lachance D, Parney I, Laack N, u. a. Management of diffuse low-grade gliomas in adults - Use of molecular diagnostics. *Nat Rev Neurol*. 12. Mai 2017;13(6):340–51.

47. Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D, Wiestler B, Capper D, Koelsche C, u. a. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an “integrated” diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2015;129(1):133–46.

48. Qaddoumi I, Orisme W, Wen J, Santiago T, Gupta K, Dalton JD, u. a. Genetic alterations in uncommon low-grade neuroepithelial tumors: BRAF, FGFR1, and MYB mutations occur at high frequency and align with morphology. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016;131(6):833–45.
49. Lassaletta A, Zapotocky M, Mistry M, Ramaswamy V, Honnorat M, Krishnatry R, u. a. Therapeutic and prognostic implications of BRAF V600E in pediatric low-grade gliomas. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2934–41.
50. Ramkissoon LA, Horowitz PM, Craig JM, Ramkissoon SH, Rich BE, Schumacher SE, u. a. Genomic analysis of diffuse pediatric low-grade gliomas identifies recurrent oncogenic truncating rearrangements in the transcription factor MYBL1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 14. Mai 2013;110(20):8188–93.
51. Villanueva-Meyer JE, Wood MD, Choi BS, Mabray MC, Butowski NA, Tihan T, u. a. MRI Features and IDH mutational Status of Grade II Diffuse Gliomas: Impact on Diagnosis and Prognosis. *Am J Roentgenol*. März 2018;210(3):621–8.
52. D'Arco F, Culleton S, De Cocker LJL, Mankad K, Davila J, Tamrazi B. Current concepts in radiologic assessment of pediatric brain tumors during treatment, part 1. *Pediatr Radiol [Internet]*. 6. Juli 2018 [zitiert 5. Oktober 2018]; Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00247-018-4194-9>
53. van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, Taphoorn MJB, Jaeckle K, Junck L, u. a. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol*. Juni 2011;12(6):583–93.
54. Zhou H, Vallières M, Bai HX, Su C, Tang H, Oldridge D, u. a. MRI features predict survival and molecular markers in diffuse lower-grade gliomas. *Neuro-Oncol*. 1. Juni 2017;19(6):862–70.
55. Goel NJ, Abdullah KG, Lang S-S. Outcomes and Prognostic Factors in Pediatric Oligodendroglioma: A Population-Based Study. *Pediatr Neurosurg*. 2018;53(1):24–35.
56. Gnekow AK. Recommendations of the brain tumor subcommittee for the reporting of trials. *Med Pediatr Oncol*. 1995;24(2):104–8.
57. Kortmann RD, Timmermann B, Taylor RE, Scarzello G, Plasswilm L, Paulsen F, u. a. Current and future strategies in radiotherapy of childhood low-grade glioma of the brain. Part I: Treatment modalities of radiation therapy. *Strahlenther Onkol*. 2003;179(8):509–20.

58. Kortmann RD, Timmermann B, Becker G, Kühl J, Bamberg M. Advances in treatment techniques and time/dose schedules in external radiation therapy of brain tumours in childhood. *Klin Padiatr.* August 1998;210(4):220–6.
59. Kortmann RD, Becker G, Perelmouter J, Buchgeister M, Meisner C, Bamberg M. Geometric accuracy of field alignment in fractionated stereotactic conformal radiotherapy of brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1. März 1999;43(4):921–6.
60. Harrabi SB, Bougatf N, Mohr A, Haberer T, Herfarth K, Combs SE, u. a. Dosimetric advantages of proton therapy over conventional radiotherapy with photons in young patients and adults with low-grade glioma. *Strahlenther Onkol.* November 2016;192(11):759–69.
61. Harrabi S, Debus J. Strahlentherapie kindlicher ZNS-Tumoren. In: Bächli H, Lütschg J, Messing-Jünger M, Herausgeber. *Pädiatrische Neurochirurgie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018 [zitiert 5. Oktober 2018]. S. 385–94. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/978-3-662-48700-6\\_35](https://doi.org/10.1007/978-3-662-48700-6_35)
62. Vojtěšek B, Bártek J, Midgley CA, Lane DP. An immunochemical analysis of the human nuclear phosphoprotein p53. New monoclonal antibodies and epitope mapping using recombinant p53. *J Immunol Methods.* 6. Juli 1992;151(1–2):237–44.
63. Pollack IF, Campbell JW, Hamilton RL, Martinez AJ, Bozik ME. Proliferation index as a predictor of prognosis in malignant gliomas of childhood. *Cancer.* 15. Februar 1997;79(4):849–56.
64. Margraf LR, Gargan L, Butt Y, Raghunathan N, Bowers DC. Proliferative and metabolic markers in incompletely excised pediatric pilocytic astrocytomas--an assessment of 3 new variables in predicting clinical outcome. *Neuro-Oncol.* 1. Juli 2011;13(7):767–74.
65. Bowers DC, Gargan L, Kapur P, Reisch JS, Mulne AF, Shapiro KN, u. a. Study of the MIB-1 labeling index as a predictor of tumor progression in pilocytic astrocytomas in children and adolescents. *J Clin Oncol.* 1. August 2003;21(15):2968–73.
66. Ohgaki H. Contribution of Molecular Biology to the Classification of Low-Grade Diffuse Glioma. In: Duffau H, Herausgeber. *Diffuse Low-Grade Gliomas in Adults: Natural History, Interaction with the Brain, and New Individualized Therapeutic Strategies* [Internet]. London: Springer London; 2013 [zitiert 3. Oktober 2018]. S. 61–72. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2213-5\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2213-5_5)

67. Hartmann C, Meyer J, Balss J, Capper D, Mueller W, Christians A, u. a. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: A study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2009;118(4):469–74.
68. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, u. a. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 19. Februar 2009;360(8):765–73.
69. Gierke M, Sperveslage J, Schwab D, Beschorner R, Ebinger M, Schuhmann MU, u. a. Analysis of IDH1-R132 mutation, BRAF V600 mutation and KIAA1549-BRAF fusion transcript status in central nervous system tumors supports pediatric tumor classification. *J Cancer Res Clin Oncol*. Januar 2016;142(1):89–100.
70. Pollack IF, Hamilton RL, Sobol RW, Nikiforova MN, Lyons-Weiler MA, LaFramboise WA, u. a. IDH1 mutations are common in malignant gliomas arising in adolescents: a report from the Children's Oncology Group. *Childs Nerv Syst*. Januar 2011;27(1):87–94.
71. Korshunov A, Meyer J, Capper D, Christians A, Remke M, Witt H, u. a. Combined molecular analysis of BRAF and IDH1 distinguishes pilocytic astrocytoma from diffuse astrocytoma. *Acta Neuropathol (Berl)*. 19. September 2009;118(3):401–5.
72. Hasselblatt M, Riesmeier B, Lechtape B, Brentrup A, Stummer W, Albert FK, u. a. BRAF-KIAA1549 fusion transcripts are less frequent in pilocytic astrocytomas diagnosed in adults. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011;37(7):803–6.
73. Cruz GR, Dias Oliveira I, Moraes L, Del Giudice Paniago M, de Seixas Alves MT, Capellano AM, u. a. Analysis of KIAA1549-BRAF fusion gene expression and IDH1/IDH2 mutations in low grade pediatric astrocytomas. *J Neurooncol*. April 2014;117(2):235–42.
74. Lin A, Rodriguez FJ, Karajannis MA, Williams SC, Legault G, Zagzag D, u. a. BRAF Alterations in Primary Glial and Glioneuronal Neoplasms of the Central Nervous System With Identification of 2 Novel KIAA1549: BRAF Fusion Variants. *J Neuropathol Exp Neurol*. Januar 2012;71(1):66–72.
75. Jones DTW, Kocialkowski S, Liu L, Pearson DM, Bäcklund LM, Ichimura K, u. a. Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. *Cancer Res*. 2008;68(21):8673–7.

76. Faulkner C, Ellis HP, Shaw A, Penman C, Palmer A, Wragg C, u. a. BRAF Fusion Analysis in Pilocytic Astrocytomas: KIAA1549-BRAF 15-9 Fusions Are More Frequent in the Midline Than Within the Cerebellum. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2015;74(9):867–72.
77. Hawkins C, Walker E, Mohamed N, Zhang C, Jacob K, Shirinian M, u. a. BRAF-KIAA1549 fusion predicts better clinical outcome in pediatric low-grade astrocytoma. *Clin Cancer Res.* 15. Juli 2011;17(14):4790–8.
78. Roth JJ, Fierst TM, Waanders AJ, Yimei L, Biegel JA, Santi M. Whole Chromosome 7 Gain Predicts Higher Risk of Recurrence in Pediatric Pilocytic Astrocytomas Independently From KIAA1549-BRAF Fusion Status. *J Neuropathol Exp Neurol.* April 2016;75(4):306–15.
79. Schindler G, Capper D, Meyer J, Janzarik W, Omran H, Herold-Mende C, u. a. Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol (Berl).* März 2011;121(3):397–405.
80. Yang RR, Aibaidula A, Wang W, Chan AK-Y, Shi Z, Zhang Z, u. a. Pediatric low-grade gliomas can be molecularly stratified for risk. *Acta Neuropathol (Berl).* 1. Oktober 2018;136(4):641–55.
81. Lassaletta A, Mistry M, Arnoldo A, Ryall S, Guereiro Stucklin AS, Krishnatry R, u. a. Relationship of BRAF V600E and associated secondary mutations on survival rate and response to conventional therapies in childhood low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 20. Mai 2016;34(15\_suppl):10509.
82. Horbinski C, Nikiforova MN, Hagenkord JM, Hamilton RL, Pollack IF. Interplay among BRAF, p16, p53, and MIB1 in pediatric low-grade gliomas. *Neuro-Oncol.* Juni 2012;14(6):777–89.
83. Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu X-Y, Jones DTW, Pfaff E, Jacob K, u. a. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature.* 29. Januar 2012;482(7384):226–31.
84. Karremann M, Gielen GH, Hoffmann M, Wiese M, Colditz N, Warmuth-Metz M, u. a. Diffuse high-grade gliomas with H3 K27M mutations carry a dismal prognosis independent of tumor location. *Neuro-Oncol.* 2018;20(1):123–31.

85. Aibaidula A, Chan AK-Y, Shi Z, Li Y, Zhang R, Yang R, u. a. Adult IDH wild-type lower-grade gliomas should be further stratified. *Neuro-Oncol.* Oktober 2017;19(10):1327–37.
86. Rand V, Huang J, Stockwell T, Ferriera S, Buzko O, Levy S, u. a. Sequence survey of receptor tyrosine kinases reveals mutations in glioblastomas. *Proc Natl Acad Sci.* 4. Oktober 2005;102(40):14344–9.
87. Ryall S, Tabori U, Hawkins C. A comprehensive review of paediatric low-grade diffuse glioma: pathology, molecular genetics and treatment. *Brain Tumor Pathol.* 25. April 2017;34(2):51–61.
88. Johnson A, Severson E, Gay L, Vergilio J-A, Elvin J, Suh J, u. a. Comprehensive Genomic Profiling of 282 Pediatric Low- and High-Grade Gliomas Reveals Genomic Drivers, Tumor Mutational Burden, and Hypermutation Signatures. *The Oncologist.* 2017;22(12):1478–90.
89. Li Y-X, Aibaidula A, Shi Z, Chen H, Li KK-W, Chung NY-F, u. a. Oligodendrogliomas in pediatric and teenage patients only rarely exhibit molecular markers and patients have excellent survivals. *J Neurooncol.* September 2018;139(2):307–22.
90. Wiestler B, Capper D, Holland-Letz T, Korshunov A, von Deimling A, Pfister SM, u. a. ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. *Acta Neuropathol (Berl).* September 2013;126(3):443–51.
91. Kannan K, Inagaki A, Silber J, Gorovets D, Zhang J, Kasthuber ER, u. a. Whole exome sequencing identifies ATRX mutation as a key molecular determinant in lower-grade glioma. *Oncotarget.* 11. Oktober 2012;3(10):1194–203.
92. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, u. a. Specific Genetic Predictors of Chemotherapeutic Response and Survival in Patients With Anaplastic Oligodendrogliomas. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 7. Oktober 1998;90(19):1473–9.
93. Pollack I, Finkelstein S, Burnham J, Hamilton R, Yates A, Holmes E, u. a. Association between Chromosome 1p and 19q Loss and Outcome in Pediatric Malignant Gliomas: Results from the CCG-945 Cohort. *Pediatr Neurosurg.* 1. Oktober 2003;39:114–21.



94. Raghavan R, Balani J, Perry A, Margraf L, Vono MB, Cai DX, u. a. Pediatric Oligodendrogliomas: A Study of Molecular Alterations on 1p and 19q Using Fluorescence In Situ Hybridization. *J Neuropathol Exp Neurol*. Mai 2003;62(5):530–7.
95. Christensen BC, Smith AA, Zheng S, Koestler DC, Houseman EA, Marsit CJ, u. a. DNA Methylation, Isocitrate Dehydrogenase Mutation, and Survival in Glioma. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 19. Januar 2011;103(2):143–53.
96. Ceccarelli M, Barthel FP, Malta TM, Sabedot TS, Salama SR, Murray BA, u. a. Molecular Profiling Reveals Biologically Discrete Subsets and Pathways of Progression in Diffuse Glioma. *Cell*. 28. Januar 2016;164(3):550–63.
97. Binder H, Willscher E, Loeffler-Wirth H, Hopp L, Jones DTW, Pfister SM, u. a. DNA methylation, transcriptome and genetic copy number signatures of diffuse cerebral WHO grade II/III gliomas resolve cancer heterogeneity and development. *Acta Neuropathol Commun*. 25. April 2019;7(1):59.
98. Jeyapalan JN, Doctor GT, Jones TA, Alberman SN, Tep A, Haria CM, u. a. DNA methylation analysis of paediatric low-grade astrocytomas identifies a tumour-specific hypomethylation signature in pilocytic astrocytomas. *Acta Neuropathol Commun* [Internet]. Dezember 2016 [zitiert 15. September 2019];4(1). Verfügbar unter: <http://actaneurocomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40478-016-0323-6>
99. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Survival Analysis. *Dtsch Aerzteblatt Online* [Internet]. 11. März 2011 [zitiert 30. September 2018]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2011.0163>
100. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc*. 1. Juni 1958;53(282):457–81.
101. Calaminus G, Kortmann R, Worch J, Nicholson JC, Alapetite C, Garrè ML, u. a. SIOP CNS GCT 96: final report of outcome of a prospective, multinational nonrandomized trial for children and adults with intracranial germinoma, comparing craniospinal irradiation alone with chemotherapy followed by focal primary site irradiation for patients with localized disease. *Neuro-Oncol*. Juni 2013;15(6):788–96.
102. Soffietti R, Rudà R, Bradac GB, Schiffer D. PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Neurosurgery*. November 1998;43(5):1066–73.

103. Bode U, Massimino M, Bach F, Zimmermann M, Khuhlaeva E, Westphal M, u. a. Nimotuzumab treatment of malignant gliomas. *Expert Opin Biol Ther.* Dezember 2012;12(12):1649–59.
104. Kaatsch P, Grabow D, Spix C. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2017 (1980-2016). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz; 2018 Apr.
105. Gnekow AK, Falkenstein F, Zwiener I, Faldum A. Risk factor analysis after long term follow-up of the HIT-LGG 1996 trial. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2011;159(10):1003.
106. Pollack IF, Claassen D, Al-Shboul Q, Janosky JE, Deutsch M. Low-grade gliomas of the cerebral hemispheres in children: an analysis of 71 cases. *J Neurosurg.* April 1995;82(4):536–47.
107. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005;64(6):479–89.
108. Schomas DA, Laack NNI, Rao RD, Meyer FB, Shaw EG, O'Neill BP, u. a. Intracranial low-grade gliomas in adults: 30-year experience with long-term follow-up at Mayo Clinic. *Neuro-Oncol.* 2009;11(4):437–45.
109. Shaw EG, Wang M, Coons SW, Brachman DG, Buckner JC, Stelzer KJ, u. a. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1. September 2012;30(25):3065–70.
110. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, von Deimling A, Gorlia T, Hoang-Xuan K, u. a. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1521–32.
111. Sahm F, Reuss D, Koelsche C, Capper D, Schittenhelm J, Heim S, u. a. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol (Berl).* Oktober 2014;128(4):551–9.

112. Sahm F, von Deimling A. Farewell to oligoastrocytoma: response to letters. *Acta Neuropathol (Berl)*. Januar 2015;129(1):155–155.
113. Wilcox P, Li CCY, Lee M, Shivalingam B, Brennan J, Suter CM, u. a. Oligoastrocytomas: throwing the baby out with the bathwater? *Acta Neuropathol (Berl)*. Januar 2015;129(1):147–9.
114. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro-Oncol*. 1. Oktober 2018;20(suppl\_4):iv1–86.
115. Peters O, Gnekow AK, Rating D, Wolff JEA. Impact of location on outcome in children with low-grade oligodendroglioma. *Pediatr Blood Cancer*. September 2004;43(3):250–6.
116. Massimino M, Spreafico F, Riva D, Biassoni V, Poggi G, Solero C, u. a. A lower-dose, lower-toxicity cisplatin-etoposide regimen for childhood progressive low-grade glioma. *J Neurooncol*. 2010;100(1):65–71.
117. Mishra KK, Puri DR, Missett BT, Lamborn KR, Prados MD, Berger MS, u. a. The role of up-front radiation therapy for incompletely resected pediatric WHO grade II low-grade gliomas. *Neuro-Oncol*. 1. April 2006;8(2):166–74.
118. Young people's health - a challenge for society. Report of a WHO Study Group on young people and „Health for All by the Year 2000“. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1986;731:1–117.
119. Closing the gap: research and care imperatives for adolescents and young adults with cancer. Adolescent and Young Adult Progress Review Group: National Cancer Institute and LiveStrong Young Adult Alliance [Internet]. Bethesda: National Institute of Health; 2006 [zitiert 20. März 2019]. Report No.: NIH Publication 06-6067. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/types/aya/research/ayao-august-2006.pdf>
120. Margol AS, Yeo KK, Xia C, Onar A, Robison NJ, Freyer DR, u. a. A comparative analysis of clinicopathological features and survival among early adolescents/young adults and children with low-grade glioma: a report from the Children's Oncology Group. *J Neurooncol*. Dezember 2018;140(3):575–82.

121. Garcia CR, Slone SA, Pittman T, St Clair WH, Lightner DD, Villano JL. Comprehensive evaluation of treatment and outcomes of low-grade diffuse gliomas. *PloS One*. 2018;13(9):e0203639.
122. Weichselbaum A. Leitsymptome kindlicher ZNS-Tumoren. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1. Oktober 2016;164(10):913–28.
123. Wilne SH. The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Arch Dis Child*. 1. Juni 2006;91(6):502–6.
124. Arnautovic A, Billups C, Broniscer A, Gajjar A, Boop F, Qaddoumi I. Delayed diagnosis of childhood low-grade glioma: causes, consequences, and potential solutions. *Childs Nerv Syst*. Juli 2015;31(7):1067–77.
125. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol*. Mai 2007;6(5):421–30.
126. Fan X, Li Y, Shan X, You G, Wu Z, Li Z, u. a. Seizures at presentation are correlated with better survival outcomes in adult diffuse glioma: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*. Juli 2018;59:16–23.
127. Hukin J, Siffert J, Velasquez L, Zagzag D, Allen J. Leptomeningeal dissemination in children with progressive low-grade neuroepithelial tumors. *Neuro-Oncol*. 2002;4(4):253–60.
128. Hukin J, Siffert J, Cohen H, Velasquez L, Zagzag D, Allen J. Leptomeningeal dissemination at diagnosis of pediatric low-grade neuroepithelial tumors. *Neuro-Oncol*. 2003;5(3):188–96.
129. Perilongo G, Garrè ML, Giangaspero F. Low-grade gliomas and leptomeningeal dissemination: a poorly understood phenomenon. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. April 2003;19(4):197–203.
130. Chamdine O, Broniscer A, Wu S, Gajjar A, Qaddoumi I. Metastatic Low-Grade Gliomas in Children: 20 Years' Experience at St. Jude Children's Research Hospital. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(1):62–70.
131. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, u. a. Prognostic Factors for Survival in Adult Patients With Cerebral Low-Grade Glioma. *J Clin Oncol*. 15. April 2002;20(8):2076–84.

132. Pallud J, Capelle L, Taillandier L, Fontaine D, Mandonnet E, Guillemin R, u. a. Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neuro-Oncol.* 1. April 2009;11(2):176–82.
133. Bison B, Warmuth-Metz M, Schneckenburger M, Mirow C, Gnekow AK. Contrast Enhancement of Low Grade Gliomas (LGG) during Follow-Up. *Neuroradiol J.* 30. Juni 2011;24(3):415–8.
134. Schoenegger K, Oberndorfer S, Wuschitz B, Struhal W, Hainfellner J, Prayer D, u. a. Peritumoral edema on MRI at initial diagnosis: an independent prognostic factor for glioblastoma? *Eur J Neurol.* 2009;16(7):874–8.
135. Forst DA, Nahed BV, Loeffler JS, Batchelor TT. Low-Grade Gliomas. *The Oncologist.* 1. April 2014;19(4):403–13.
136. Hernáiz Driever P, Von Hornstein S, Pietsch T, Kortmann R, Warmuth-Metz M, Emser A, u. a. Natural history and management of low-grade glioma in NF-1 children. *Neuro-Oncol.* 2010;100(2):199–207.
137. Merchant TE, Conklin HM, Wu S, Lustig RH, Xiong X. Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: Prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3691–7.
138. Garcia DM, Fulling KH, Marks JE. The value of radiation therapy in addition to surgery for astrocytomas of the adult cerebrum. *Cancer.* 1985;55(5):919–27.
139. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O’Fallon J, O’Neill B, Dinapoli R, u. a. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1. Mai 2002;20(9):2267–76.
140. Kortmann R-D, Seidel C, Müller K, Hirsch FW. Irradiation of Intracranial Gliomas in Children. *Prog Neurol Surg.* 2018;31:87–101.
141. Oh KS, Hung J, Robertson PL, Garton HJ, Muraszko KM, Sandler HM, u. a. Outcomes of multidisciplinary management in pediatric low-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4).
142. Tatevossian RG, Tang B, Dalton J, Forsheo T, Lawson AR, Ma J, u. a. MYB upregulation and genetic aberrations in a subset of pediatric low-grade gliomas. *Acta Neuropathol (Berl).* Dezember 2010;120(6):731–43.

143. Lassaletta A, Zapotocky M, Bouffet E, Hawkins C, Tabori U. An integrative molecular and genomic analysis of pediatric hemispheric low-grade gliomas: an update. *Childs Nerv Syst.* Oktober 2016;32(10):1789–97.
144. Nauen D, Haley L, Lin M-T, Perry A, Giannini C, Burger PC, u. a. Molecular Analysis of Pediatric Oligodendrogliomas Highlights Genetic Differences with Adult Counterparts and Other Pediatric Gliomas. *Brain Pathol Zurich Switz.* März 2016;26(2):206–14.
145. Ryall S, Krishnatry R, Arnoldo A, Buczkowicz P, Mistry M, Siddaway R, u. a. Targeted detection of genetic alterations reveal the prognostic impact of H3K27M and MAPK pathway aberrations in paediatric thalamic glioma. *Acta Neuropathol Commun.* 2016;4(1):93.
146. Solomon DA, Wood MD, Tihan T, Bollen AW, Gupta N, Phillips JJJ, u. a. Diffuse Midline Gliomas with Histone H3-K27M Mutation: A Series of 47 Cases Assessing the Spectrum of Morphologic Variation and Associated Genetic Alterations. *Brain Pathol.* 2016;26(5):569–80.
147. Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbaih A, Laffaire J, Ducray F, u. a. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1. September 2009;27(25):4150–4.
148. Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol.* April 2009;174(4):1149–53.
149. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC-H, Leary RJ, Angenendt P, u. a. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science.* 26. September 2008;321(5897):1807–12.
150. Ferris SP, Goode B, Joseph NM, Kline CN, Samuel D, Gupta N, u. a. IDH1 mutation can be present in diffuse astrocytomas and giant cell glioblastomas of young children under 10 years of age. *Acta Neuropathol (Berl).* Juli 2016;132(1):153–5.
151. Pegolo E, Tosolini R, Nardini N, Passone E, Cogo P. A rare case of a molecular “adult-type” diffuse astrocytoma arising in a child. *Childs Nerv Syst.* 1. Februar 2018;34(2):191–3.

152. Badiali M, Gleize V, Paris S, Moi L, Elhouadani S, Arcella A, u. a. KIAA1549-BRAF fusions and IDH mutations can coexist in diffuse gliomas of adults. *Brain Pathol.* 2012;22(6):841–7.
153. Mistry M, Zhukova N, Merico D, Rakopoulos P, Krishnatry R, Shago M, u. a. BRAF mutation and CDKN2A deletion define a clinically distinct subgroup of childhood secondary high-grade glioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20. März 2015;33(9):1015–22.
154. Ida CM, Lambert SR, Rodriguez FJ, Voss JS, Mc Cann BE, Seys AR, u. a. BRAF alterations are frequent in cerebellar low-grade astrocytomas with diffuse growth pattern. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012;71(7):631–9.
155. Tatevossian RG, Lawson ARJ, Forshew T, Hindley GFL, Ellison DW, Sheer D. MAPK pathway activation and the origins of pediatric low-grade astrocytomas. *J Cell Physiol.* 2010;222(3):509–14.
156. Wakimoto H, Aoyagi M, Nakayama T, Nagashima G, Yamamoto S, Tamaki M, u. a. Prognostic significance of Ki-67 labeling indices obtained using MIB-1 monoclonal antibody in patients with supratentorial astrocytomas. *Cancer.* 15. Januar 1996;77(2):373–80.
157. Montine TJ, Vandersteenhoven JJ, Aguzzi A, Boyko OB, Dodge RK, Kerns B-J, u. a. Prognostic Significance of Ki-67 Proliferation Index in Supratentorial Fibrillary Astrocytic Neoplasms. *Neurosurgery.* 1. April 1994;34(4):674–9.
158. Fisher BJ, Naumova E, Leighton CC, Naumov GN, Kerkviet N, Fortin D, u. a. Ki-67: a prognostic factor for low-grade glioma? *Int J Radiat Oncol.* 15. März 2002;52(4):996–1001.
159. Hilton DA, Love S, Barber R, Ellison D, Sandeman DR. Accumulation of p53 and Ki-67 Expression Do Not Predict Survival in Patients with Fibrillary Astrocytomas or the Response of These Tumors to Radiotherapy. *Neurosurgery.* 1. April 1998;42(4):724–8.
160. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol.* Mai 2007;170(5):1445–53.
161. Ishii N, Tada M, Hamou MF, Janzer RC, Meagher-Villemure K, Wiestler OD, u. a. Cells with TP53 mutations in low grade astrocytic tumors evolve clonally to malignancy and are an unfavorable prognostic factor. *Oncogene.* 21. Oktober 1999;18(43):5870–8.

162. Pollack IF, Finkelstein SD, Woods J, Burnham J, Holmes EJ, Hamilton RL, u. a. Expression of p53 and Prognosis in Children with Malignant Gliomas. *N Engl J Med*. 7. Februar 2002;346(6):420–7.
163. Felix C, Slavc I, Dunn M, et al. p53 gene mutations in pediatric brain tumors. *Med Pediatr Oncol*. 1995;25:431–6.
164. Murphy ES, Leyrer CM, Parsons M, Suh JH, Chao ST, Yu JS, u. a. Risk Factors for Malignant Transformation of Low-Grade Glioma. *Int J Radiat Oncol*. März 2018;100(4):965–71.
165. Chaichana KL, McGirt MJ, Lattera J, Olivi A, Quiñones-Hinojosa A. Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas. *J Neurosurg*. 2010;112(1):10–7.
166. Vertosick FT, Selker RG, Arena VC. Survival of Patients with Well-Differentiated Astrocytomas Diagnosed in The Era of Computed Tomography. *Neurosurgery*. 1. April 1991;28(4):496–501.
167. Dirks PB, Jay V, Becker LE, Drake JM, Humphreys RP, Hoffman HJ, u. a. Development of anaplastic changes in low-grade astrocytomas of childhood. *Neurosurgery*. Januar 1994;34(1):68–78.
168. Broniscer A. Malignant Transformation of Low-Grade Gliomas in Children: Lessons Learned From Rare Medical Events. *J Clin Oncol* [Internet]. 9. Februar 2015 [zitiert 21. Februar 2019]; Verfügbar unter: <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2014.60.1823>
169. Del Bufalo F, Ceglie G, Cacchione A, Alessi I, Colafati GS, Carai A, u. a. BRAF V600E Inhibitor (Vemurafenib) for BRAF V600E Mutated Low Grade Gliomas. *Front Oncol* [Internet]. 2018 [zitiert 17. Februar 2019];8. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2018.00526/full>
170. Kieran M, Bouffet E, Tabori U, Broniscer A, Cohen K, Hansford J, u. a. The first study of dabrafenib in pediatric patients with BRAF V600-mutant relapsed or refractory low-grade gliomas. *Ann Oncol* [Internet]. 2016;201627. Verfügbar unter: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cgh&AN=CN-01295916&lang=de&site=eds-live>
171. Banerjee A, Jakacki RI, Onar-Thomas A, Wu S, Nicolaides T, Young Poussaint T, u. a. A phase I trial of the MEK inhibitor selumetinib (AZD6244) in pediatric patients



with recurrent or refractory low-grade glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC) study. *Neuro-Oncol.* 1. August 2017;19(8):1135–44.

172. Bouffet E, Kieran M, Hargrave D, Roberts S, Aerts I, Broniscer A, u. a. Trametinib therapy in pediatric patients with low-grade gliomas (LGG) with BRAF gene fusion; A disease-specific cohort in the first pediatric testing of trametinib. *Neuro-Oncol.* 22. Juni 2018;20(suppl\_2):i114–i114.

## 8. Anhang

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AK	Antikörpertherapie
BRAF	v-RAF murine sarcoma viral oncogene homologue B1
BRAF-Fusion	KIAA:1549-BRAF-Fusion
BRAFV600E	BRAF-V600E-Mutation
BT	Brachytherapie
DE	Deutschland
DNT	Dysembryonaler neuroepithelialer Tumor WHO Grad I
CH	Schweiz (deutschsprachiger Teil)
CI	Confidence Interval, Konfidenzintervall
COG	Children's Oncology Group
C	Carboplatin
CR	Complete Remission (komplette Remission)
CT	Chemotherapie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events, Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen
CTV	Clinical Target Volume
CYC	Cyclophosphamid
d	Tag
DA	diffuses Astrozytom WHO Grad II
DG2	diffuse Gliome WHO Grad II (diffuses Astrozytom, Oligodendrogliom, Oligo-Astrozytom)
DIPG	diffus intrinsisches Pongliom WHO Grad IV
DOD	Dead of Disease, verstorben durch die Tumorerkrankung
EFS	Event Free Survival (ereignisfreies Überleben)
EHD	Einzelherddosen
ERK	Extracellular signal Regulated Kinase (= MAPK)
EudraCT	European Clinical Trials Database ( <a href="https://eudract.ema.europa.eu">https://eudract.ema.europa.eu</a> )
FFP	Freedom from progression
FFPE	Formalin-fixiert und in Paraffin eingebettetes Tumormaterial
FPO-MRT	früh-postoperatives MRT (MRT innerhalb von 48h bis maximal 72h nach Tumoroperation)

FDGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor 1
GCP	Good Clinical Practice
GFAP	Glial Fibrillary Acidic Protein, saures Gliafaserprotein
GHD	Gesamtherddosis
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
h	Stunden
HGG	High Grade Glioma (hochgradiges Gliom)
HIT	Hirntumor Netzwerk der GPOH
Histon-H3.3-K27M	Histon3.3 / HISTON H3F3A - K27M Mutation
IDH1	NADP+-Abhängige-Isozitatdehydrogenase-1
IDH-H3-BRAF-Wildtyp	Wildtyp-Variante für IDH1, Histon-H3.3-K27M, BRAFV600E und KIAA:1549-BRAF-Mutation
IHC	Immunohistochemie
Ki67	Antigen Ki-67 (Ki: Kiel)
KM	MRT-Kontrastmittel (Gadolinium)
LGG	Low Grade Glioma (niedriggradiges Gliom)
Lok.	Tumorlokalisation
M	Monat
MAP	Mitogen-Activated Protein
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase (= ERK)
MIB-1	E3 ubiquitin-protein ligase MIB1
MIB-LI	MIB1-Labeling-Index
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MT	Maligne Transformation eines LGG zu einem HGG, auch sekundäre Malignisierung
MYB/MYBL-1	v-MYB avian myeloblastosis viral oncogene homolog-like 1
NF1	Neurofibromatose Typ 1
ODG	Oligodendrogliom WHO Grad II
OA	Oligo-Astrozytom WHO Grad II
OP	operativ-chirurgischer Eingriff bzw. Tumorresektion
OPG	Optic Pathway Glioma (Sehbahn gliom)
OR	Objective Response
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PA	juveniles pilozytisches Astrozytom WHO Grad I
Pat.	Patient
PCV	Procarbazin, Lomustin und Vincristin

PD	Progressive Disease (Krankheitsprogression)
PEI	Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
pLGG	pädiatrisches LGG bzw. LGG des Kindes- und Jugendalters
PR	Partial Response
PT	Protonentherapie
PTV	Planning Target Volume
PXA	pleomorphes Xanthoastrozytom WHO Grad II
RAF	v-RAF murine sarcoma viral oncogene homologue
RAS	Rat Sarcoma viral oncogene homologue
RT	Radiotherapie
SD	Stable Disease (Stabile Resterkrankung)
SFOP	Société Française d'Odontologie Pédiatrique (French Paediatric Oncology Society)
SIOP	Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (International Society of Pediatric Oncology)
SIOP-LGG	The International Society of Pediatric Oncology - Low Grade Glioma subcommittee
SML	supratentorielle Mittellinie
Tab.	Tabelle
TMZ	Temozolomid
TP53	Tumorprotein p53, (Zellen mit positiver TP53-Markierung vorhanden)
TPCV	Thioguanine, Procarbazine, Lomustine, and Vincristine
TSC	Tuberöse Hirnsklerose
V	Vincristin
VBL	Vinblastin
VC	Vincristin und Carboplatin
VCE	Vincristin, Carboplatin und Etoposid
VP16	Etoposid
vs.	versus
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
Wo	Woche
ZNS	zentrales Nervensystem

## 8.2 Untersuchte seltene Fusionen

**Tabelle 23 - Mittels Nanostring Untersuchte seltene Fusionen (exon/exon)**

AFAP1-NTRK2 (14/10)	KIAA1549-BRAF (ex15/9)
AGBL4-NTRK2 (6/16)	KIAA1549-BRAF (ex16/11)
BCAN/NTRK1 (13/16)	KIAA1549-BRAF (ex16/9)
BCAN-NTRK1 (13/10)	KIAA1549-BRAF (ex17/10)
BCAS1-BRAF (11/10)	KIAA1549-BRAF (ex18/10)
BTBD1-NTRK3 (4/14)	KIAA1549-BRAF (ex19/9)
C11ORF95-RelA (2/2)	KTN1-ALK (43/20)
C11ORF95-RelA (2/3)	MACF1-BRAF (14/8)
C11ORF95-RelA (3/2)	MACF1-BRAF (15/8)
C11ORF95-RelA (3/3)	MKRN1-BRAF (4/9)
CCDC88A-ALK (12/20)	MKRN1-BRAF (4/11)
CEP85L-ROS1 (8/36)	MYB-QKI (11/5)
CIC/DUX4 (18/1)	MYB-QKI (15/5)
CIC/DUX4 (19/2)	MYB-QKI (9/5)
CIC/DUX4 (20/1)	NAB2-STAT6 (3/2) variant III
CIC/DUX4 (20/1) 1	NAB2-STAT6 (4/2)
CIC/DUX4 (20/1) 2	NAB2-STAT6 (7/2) variant IIa
CIC/DUX4 (20/2)	NAB2-STAT6 (7/2) variant IIb
CLCN6-BRAF (2/11)	NAB2-STAT6 (7/2) variant IV
CLIP2-MET (12/15)	NACC2-NTRK2 (4/13)
EGFR-SEPT14 (24/10)	NACC2-NTRK2 (4/5)
EGFRVIII deletion exon 2-7	NACC2-NTRK2 (5/11)
ETV6-NTRK3 (5/14)	NFASC-NTRK1 (21/9)
EWSR1-Fli (10/5)	PPP1CB-ALK (5/20)
EWSR1-Fli (10/6)	PTPRZ1-MET (1/2)
EWSR1-Fli (7/5)	PTPRZ1-MET (2/2)
EWSR1-Fli (7/6)	PTPRZ1-MET (8/2)
EWSR1-Fli (7/7)	PVT1-MYC (3/2)
EWSR1-PATZ1 (9/1)	PVT1-NDRG1 (1/10)
FAM131B-BRAF (ex1/10)	QKI-NTRK2 (6/16)
FAM131B-BRAF (ex2/9)	QKI-RAF1 (2/9)
FAM131B-BRAF (ex3/9)	RNF130-BRAF (3/9)
FGFR1-TACC1 (17/7)	SLC44A1-PRKCA (15/9)
FGFR3-ELAVL3 (17/2)	SQSTM1-NTRK2 (5/17)
FGFR3-TACC3 (17/10)	SRGAP3-RAF1 (12/13)
FGFR3-TACC3 (17/11)	STRN3-NTRK2 (7/16)
FGFR3-TACC3 (17/4)	TFG-MET (5/15)
FGFR3-TACC3 (17/6)	TMEM106B-BRAF (6/8)
FGFR3-TACC3 (17/8)	TPM3-NTRK1 (7/9)
FXR1-BRAF (12/11)	VCL-NTRK2 (16/10)
FXR1-BRAF (13/11)	WNK2-NTRK2 (24/16)
GGA2-PRKCB (5/3)	YAP1-FAM118B (7/3)
GNAL1-BRAF (1/10)	YAP1-MAMLD1 (5/3)
KIAA1549-BRAF (ex15/11)	YAP1-MAMLD1 (6/2)

### 8.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 –Molekulardiagnostik bei diffusen Gliomen - Neue WHO Klassifikation von 2016 .....	8
Abbildung 2 - Behandlungsalgorithmus SIOP-LGG 2004 (Gnekow et al. 2017(13))...	11
Abbildung 3 - Bestimmung der radiologischen Response - SIOP-LGG 2004.....	15
Abbildung 4 – Alter bei Diagnose - Gesamtkohorte DG2 nach Histologie (Y-Achse: Anzahl) .....	21
Abbildung 5 - Verteilung Lokalisation und Histologie Gesamtgruppe DG2.....	24
Abbildung 6 - OP Ausmaß und Lokalisation - Gesamtkohorte DG2 (Anzahl siehe Tabelle 13).....	24
Abbildung 7 –Strategiegruppen – Gesamtkohorte DG2.....	27
Abbildung 8 – Beobachtungsgruppe DG2.....	34
Abbildung 9 – Chemotherapiegruppe DG2 (ohne Re-OPs).....	39
Abbildung 10 - Radiotherapiegruppe DG2 (ohne Re-OPs).....	43
Abbildung 11 - Overall Survival - Gesamtgruppe DG2 (Kaplan-Meier-Kurve) .....	45
Abbildung 12 A bis G - Overall Survival - Untergruppen DG2 (Kaplan-Meier-Kurve) ( <i>Das OS in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß wurde vom Datum der primären chirurgischen Intervention bis zum letzten Follow-UP bzw. Tod des Patienten berechnet. Für die übrigen Analysen wurde das OS ab dem Diagnosedatum berechnet.</i> ).....	46
Abbildung 13 - Event-Free-Survival - Gesamtgruppe DG2 (Kaplan-Meier-Kurve) .....	47
Abbildung 14 A bis G - Event Free Survival - Gesamtkohorte DG2 (Kaplan-Meier-Kurve) ( <i>Das EFS wurde für das Resektionsausmaß vom Datum der primären OP bis zum letzten Follow-UP bzw. Tod des Patienten berechnet. Für die übrigen Gruppen wurde das EFS ab dem Diagnosedatum berechnet.</i> ).....	48
Abbildung 15 – Progression Free Survival – Therapiegruppe DG2 (Kaplan-Meier-Kurve) .....	49
Abbildung 16 – Ablauf molekulargenetische Analyse.....	51
Abbildung 17 –»Molekulare Gruppe« (n=64) - Nachweis molekularer Veränderungen	52

Abbildung 18 – »Molekulare Gruppe« - Alter bei Diagnose .....	53
Abbildung 19 – »Molekulare Gruppe« - Verteilung Lokalisation (Y-Achse: Anzahl)..	54
Abbildung 20 - »Molekulare Gruppe« - größter Durchmesser bei Diagnose .....	55
Abbildung 21 - »Molekulare Gruppe« - Kontrastmittelanreicherung bei Diagnose MRT (Anzahl siehe Tabelle 17).....	56
Abbildung 22 - »Molekulare Gruppe« - Vorhandensein von Zysten bei Diagnose MRT (Anzahl siehe Tabelle 17).....	57
Abbildung 23 - »Molekulare Gruppe« - Vorhandensein eines Ödems bei Diagnose MRT (Anzahl siehe Tabelle 17).....	57
Abbildung 24 - »Molekulare Gruppe« - Resektionsausmaß erste OP (Y-Achse: Anzahl) .....	59
Abbildung 25 - »Molekulare Gruppe« – Histologie (Anzahl siehe Tabelle 18) .....	60
Abbildung 26 - »Molekulare Gruppe« - KI-67/MIB1-Labeling-Index (Y-Achse: Anzahl) .....	60
Abbildung 27 - »Molekulare Gruppe« - p53-Protein-Akkumulation (Anzahl siehe Tabelle 18).....	61
Abbildung 28 - »Molekulare Gruppe« – Strategiegruppen (Anzahl siehe Tabelle 18)..	62
Abbildung 29 - »Molekulare Gruppe« und Untergruppen - Overall Survival (Kaplan- Meier-Kurve).....	70
Abbildung 30 – »Molekulare Gruppe« und Untergruppen - Event Free Survival (Kaplan- Meier-Kurve).....	71
Abbildung 31 – »Molekulare Gruppe« - Progression-Free-Survival .....	72

## 8.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Ein- und Ausschlusskriterien SIOP-LGG 2004.....	10
Tabelle 2 - Therapieindikationen SIOP-LGG 2004 .....	12
Tabelle 3 - Therapieschema Induktionstherapie mit Prüfarm SIOP-LGG 2004.....	13
Tabelle 4 - Therapieschema Konsolidierungstherapie SIOP-LGG 2004 .....	14
Tabelle 5 - Strahlendosis je nach Lokalisation.....	14
Tabelle 6 – Einteilung des Therapieansprechens SIOP-LGG 2004 .....	15
Tabelle 7 – Vorgaben für die Materialaufarbeitung für die Referenzpathologie .....	16
Tabelle 8 - Vorgaben für die histologische Standard-Diagnostik .....	16
Tabelle 9 – Zusätzliche molekulargenetische Diagnostik .....	18
Tabelle 10 – Studienendpunkte und Definition eines Events - SIOP-LGG 2004 .....	19
Tabelle 11 – Eigenschaften MRT bei Diagnose – Gesamtkohorte DG2.....	23
Tabelle 12 - Histologie und Resektionsausmaß – Gesamtkohorte DG2 .....	25
Tabelle 13 – Basisdaten – Gesamtkohorte und Strategiegruppen DG2 .....	28
Tabelle 14 - Basisdaten -Therapiepatienten DG2.....	44
Tabelle 15 - Überlebensanalyse - Gesamtgruppe DG2 .....	50
Tabelle 16 – Molekulargenetische Ergebnisse .....	52
Tabelle 17 – MRT Eigenschaften nach »Molekularer Gruppe«.....	58
Tabelle 18 –Basisdaten – »Molekulare Gruppe« .....	68
Tabelle 19 – Strategiegruppen – »Molekulare Gruppe« .....	69
Tabelle 20 - »Molekulare Gruppe« - Overall Survival.....	70
Tabelle 21 – »Molekulare Gruppe« - Event Free Survival .....	71
Tabelle 22 – Beobachtungs- und Therapiestudien - Pädiatrische DG2.....	84
Tabelle 23 - Mittels Nanostring Untersuchte seltene Fusionen (exon/exon) .....	117



## 9. Danksagung

Frau Dr. Astrid K. Gnekow, I. Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum Augsburg, die diese Arbeit betreut hat, möchte ich meinen ganz besonders großen Dank ausdrücken. Ich habe auf fachlicher und persönlicher Ebene sehr viel durch ihre kompetente, herzliche Art und ihr umfangreiches medizinisches Wissen lernen können.

Bei meinem Doktorvater, Prof. Dr. Michael Albert, Dr. von Haunerschen Kinderspital München, bedanke ich mich für die direkte, gute und konstruktive Betreuung sehr herzlich.

Herrn Prof. Dr. Torsten Pietsch und Dr. Marco Gessi, Institut für Neuropathologie, Universitätsklinik Bonn, möchte ich danken für die Bereitstellung der molekulopathologischen Daten und das an mich entgegengebrachte Vertrauen.

Vielen lieben Dank an Daniela Kandels, Sabine Breitmoser-Greiner und Marina Geh der SIOP-LGG-Studie für die stets unkomplizierte und angenehme Zusammenarbeit.

Herrn Prof. Dr. Dr. Michael Frühwald, I. Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum Augsburg, möchte ich ebenfalls von Herzen danken für die Ermöglichung dieser Arbeit.

## 10. Eidesstattliche Versicherung

Falkenstein, Fabian

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Diffuse Gliome WHO Grad II des Kindes- und Jugendalters -  
Krankheitsverlauf, Therapie, Outcome und prognostische Bedeutung der  
molekulargenetischen Differenzierung: Ergebnisse der SIOP-LGG 2004-Studie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 21.04.2020

Fabian Falkenstein